

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**“RELACIÓN DE LAS COMORBILIDADES EN ALTERACIÓN DE LA CALIDAD
DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS CON TEMBLOR ESENCIAL EVALUADOS
EN LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS
ANDRADE MARÍN EN EL AÑO 2014-2015.”**

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MEDICO CIRUJANA**

**AUTORA:
DAMARIS ESTEFANIA URQUIZO ROMO**

DIRECTOR Y TUTOR METODOLOGICO:
Dr. Marcos Serrano Dueñas.

LECTORES:
Dr. Danilo Ruiz Reyes.
Dr. Francisco Barrera.

DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO - 2016

DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a toda mi familia, en especial a mis padres y abuela quienes han sido un pilar fundamental en mi vida y me brindaron los recursos necesarios para lograr mis sueños. A mi querido hermano quien con su apoyo incondicional me motiva cada día a ser un modelo a seguir. A mi compañero de vida quien ha estado a mi lado en este largo camino brindándome su apoyo, sabiduría y amor.

Además, un especial agradecimiento a mis tutores de tesis, cuya guía permitió culminar este trabajo, a mis maestros quienes en estos años de estudio me guiaron sobre el maravilloso camino del conocimiento.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN	1
-----------------------	---

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. TEMBLOR.....	3
2.1.1. Temblor normal o fisiológico	3
2.1.2. Temblor de reposo	4
2.1.3. Temblor de acción.....	4
2.1.3.1. Temblor fisiológico intensificado.....	4
2.1.3.2. Temblor postural.....	5
2.1.3.3. Temblor cinético	6
2.1.3.4. Temblor de intención	6
2.1.3.5. Temblor isométrico	6
2.1.4. Temblor Psicógeno	6
2.1.5. Temblor mixto o complejo	6
2.1.6. Síndromes del temblor	7
2.1.6.1. Síndrome de temblor distónico	7
2.1.6.2. Síndrome de temblor rígido acinético	7
2.1.6.3. Síndrome de temblor cerebeloso.....	7
2.1.6.4. Temblor de Holmes	8
2.1.6.5. Síndrome de temblor de paladar	8
2.1.6.6. Temblor en neuropatía periférica.....	8
2.2. TEMBLOR ESENCIAL	8
2.2.1. Epidemiología.....	9
2.2.2. Características	9
2.2.2.1. Clínica.....	9
2.2.2.2. Electromiografía.....	10
2.2.3. Asociación con comorbilidades	11
2.2.3.1. Trastornos cognitivos.....	11
2.2.3.2. Trastornos psiquiátricos.....	12

2.2.3.3. Trastornos de la marcha y equilibrio.....	12
2.2.3.4. Temblor esencial y enfermedad de Parkinson.....	12
2.2.4. Fisiopatología.....	13
2.2.4.1. Genética.....	14
2.2.4.2. Factores ambientales.....	15
2.2.5. Diagnostico.....	16
2.2.5.1. Severidad del temblor.....	16
2.2.5.2. Calidad de vida.....	17
2.2.5.3. Valoración de comorbilidades.....	18
2.2.6. Diagnóstico diferencial.....	19
2.2.7. Tratamiento.....	19
2.2.8. Pronostico.....	21
2.3. JUSTIFICACIÓN.....	21
2.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
2.5. OBJETIVOS.....	22
2.5.1. Objetivo general.....	22
2.5.2. Objetivos específicos.....	22
2.6. HIPÓTESIS.....	22
CAPÍTULO III	
3. METODOLOGÍA.....	23
3.1. TIPO DE ESTUDIO.....	23
3.2. LUGAR Y PERIODO DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN.....	23
3.3. UNIVERSO Y MUESTRA.....	23
3.3.1. Criterios de inclusión.....	23
3.3.2. Criterios de exclusión.....	23
3.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA.....	24
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	25

3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS.	27
3.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	27
CAPÍTULO IV	
4. RESULTADOS.....	28
4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.	28
4.1.1 Frecuencia absoluta y porcentaje de las comorbilidades en los pacientes con TE.	30
4.1.2. Frecuencia absoluta y porcentaje de fármacos que consumen los pacientes con TE.	33
4.1.3. Estadísticos descriptivos del MMSE y correlación con la edad y años de escolaridad.....	34
4.1.4 Estadísticos descriptivos del puntaje de la escala de HADS de ansiedad y depresión.....	34
4.1.5. Estadísticos descriptivos de la escala de QUEST.....	36
4.2 ASOCIACION ENTRE VARIABLES	38
4.2.1 Correlación entre las comorbilidades y las variables de la QoL.	38
4.2.2. Modelo de regresión lineal simple entre el ámbito emocional y MMSE sobre la QoL y funcionalidad de pacientes con TE.	40
4.2.3. Modelo de regresión lineal simple entre comorbilidades y las distintas variables de la QoL.	41
4.2.4. Modelo de regresión lineal simple entre las comorbilidades y los 5 dominios de la escala de QUEST.	42
CAPÍTULO V	
5. DISCUSIÓN	43
CAPÍTULO VI	
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	48
6.1 CONCLUSIONES	48

6.2 RECOMENDACIONES	49
TRABAJOS CITADOS	50
ANEXOS	58
ABREVIATURAS	75

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ANÁLISIS DE CRITERIOS DE EMG PARA TE APLICADO EN DISTINTOS TIPOS DE TEMBLOR.	11
TABLA 2. INTERPRETACION ÍNDICE DE CHARLSON	19
TABLA 3. FRECUENCIAS ABSOLUTA Y PORCENTAJE DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON TE DIVIDIDA SEGÚN SEXO	28
TABLA 4. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	29
TABLA 5. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJE DEL PUNTAJE DE TODAS LA PATOLOGÍAS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON TE.....	30
TABLA 6. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJE DEL PUNTAJE DE LA ESCALA DE CHARLSON CORREGIDO PARA LA EDAD	30
TABLA 7. PUNTAJE DEL ÍNDICE DE CHARLSON CORREGIDO PARA LA EDAD EN CUARTILES	31
TABLA 8. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJE DE NUMERO DE FÁRMACOS PARA EL TE	33
TABLA 9. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJE DE NUMERO DE FÁRMACOS DISTINTOS A LOS DEL TE	34
TABLA 10. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJES DEL PUNTAJE DE HADS DE ANSIEDAD.....	35
TABLA 11. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJES DEL PUNTAJE DE HADS DE DEPRESIÓN	35
TABLA 12. ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DEL PUNTAJE DEL QUEST EN CADA ÁREA	37
TABLA 13. CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE CHARLSON CON VARIABLES DE LA QoL	38
TABLA 14. CORRELACIÓN DE LAS COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES CON LA CALIDAD DE VIDA.....	39

TABLA 15. INFLUENCIA DE LA ANSIEDAD Y DEPRESIÓN SOBRE LA QOL Y FUNCIONALIDAD DE PACIENTES CON TE	40
TABLA 16. INFLUENCIA DE ÍNDICE DE CHARLSON SOBRE DISTINTAS VARIABLES DE LA QoL	41
TABLA 17. INFLUENCIA DE ÍNDICE DE CHARLSON SOBRE LOS DOMINIOS DE LA QOL DE LA ESCALA DE QUEST.	42

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DEL TE ^(2,4,7)	13
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE PUNTAJE DEL ÍNDICE DE CHARLSON CORREGIDO PARA LA EDAD CON CURVA DE NORMALIDAD.	31
FIGURA 3. FRECUENCIA EN PORCENTAJE DE LAS COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON TE.....	32
FIGURA 4. FÁRMACO USADO PARA EL MANEJO DE TE EN PORCENTAJE.	33
FIGURA 5. AFECTACIÓN DEL TEMBLOR SEGÚN ZONAS EXPRESADO EN PORCENTAJE.....	36

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DEL TEMBLOR	58
ANEXO 2. MINI MENTAL STATE EXAMINATION DE FOLSTEIN.....	59
ANEXO 3. GENES RELACIONADOS AL TEMBLOR ESENCIAL.....	60
ANEXO 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TE MODIFICADOS POR ELBLE RJ.....	61
ANEXO 5. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA TRIG DE TE.....	62
ANEXO 6. CLINICAL TREMOR RATING SCALE (CTRS) DE BAIN AND FINDLEY	63
ANEXO 7. ESCALA DE VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN TE (QUEST)	64
ANEXO 8. THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)	67
ANEXO 9. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (VERSIÓN ORIGINAL)	69
ANEXO 10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA DEL TE	71
ANEXO 11. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUNDA LÍNEA PARA TE	73

RESUMEN

RELACIÓN DE LAS COMORBILIDADES EN ALTERACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS CON TEMBLOR ESENCIAL EVALUADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL AÑO 2014-2015.

Autor: Damaris Estefanía Urquizo Romo

Introducción: El temblor esencial constituye el trastorno de movimiento más frecuente; es una patología crónica, neurodegenerativa y progresiva que predomina en la población adulta sobre los 60 años. Clínicamente se caracteriza por ser un temblor cinético-postural con predominio en miembros superiores y cabeza. Es una patología que puede llegar a ser incapacitante en algunos casos, afectando sobre todo, la autonomía del individuo, el ámbito emocional y creando un estigma social importante. Dentro de la valoración integral de los pacientes con temblor esencial se debe considerar no sólo el componente motor, sino también la repercusión en la calidad de vida, para la cual existen escalas genéricas y específicas.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la influencia que tienen las comorbilidades (usando el índice de Charlson corregido) sobre la calidad de vida, ámbito emocional y funcionalidad de los pacientes con temblor esencial.

Metodología: Se seleccionó a pacientes con temblor esencial de una cohorte histórica previamente estudiada, en quienes se analizó la calidad de vida mediante la escala QUEST; la presencia de ansiedad y depresión mediante la escala HADS; el estado cognitivo mediante el Minimental State Examination y la funcionalidad mediante la escala CTRS de Bain and Findley. Tras realizar el análisis descriptivo de las distintas variables demográficas, se realizó métodos de correlación entre las comorbilidades y las escalas en estudio, en segundo lugar se aplicó distintos modelos de regresión lineal con el fin probar las hipótesis planteadas.

Resultados: Fueron estudiados 132 pacientes con temblor esencial de los cuales el 54,5% fueron mujeres; se encontró una correlación significativa entre la edad y el número de comorbilidades más no con calidad de vida, ámbito emocional, estado cognitivo ni con la funcionalidad. En los distintos modelos de regresión lineal simple se encontró que el

estado cognitivo, la ansiedad y depresión influyen de manera muy significativa sobre la calidad de vida y funcionalidad de pacientes con temblor esencial ($p = \leq 0,00001$); los resultados mostraron que las comorbilidades no influyen sobre la calidad de vida de pacientes con temblor esencial ($p = 0,69$), ni sobre la ansiedad ($p = 0,47$), depresión ($p = 0,98$) o funcionalidad ($p = 0,36$) de pacientes con temblor esencial.

Conclusiones: No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las comorbilidades del índice de Charlson y la calidad de vida, ámbito emocional o funcionalidad de pacientes con temblor esencial. El índice de Charlson parecería ser poco recomendable para valorar dicha asociación en pacientes con TE, por lo cual se requiere realizar más estudios.

Palabras clave: Temblor esencial, comorbilidades, calidad de vida, ansiedad, depresión, funcionalidad.

ABSTRACT

COMORBIDITIES RELATIONSHIP IN ALTERATION OF QUALITY OF LIFE IN ADULT PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR ASSESSED IN NEUROLOGY OUTPATIENTS IN CARLOS ANDRADE MARÍN HOSPITAL IN 2014-2015

Author: Damaris Estefania Urquizo Romo

Introduction: The essential tremor is the most common movement disorder; it is a chronic, neurodegenerative and progressive disease that predominates in the adults over 60 years. Clinically, it is characterized by a predominance kinetic-postural tremor in the upper limbs and head. It is a condition that can produce disability in some cases, mainly affecting the autonomy of the individual, emotional scope, and creating a major social stigma. Within the comprehensive assessment of patients with essential tremor, It should be considered not only the engine component but also the impact on quality of life, for which there are generic and specific scales.

Objective: The objective of this study is to analyze the influence of comorbidities (using the Charlson index corrected) on the quality of life, emotional scope and functionality of patients with essential tremor.

Methodology: It was selected patients with essential tremor of a historical cohort previously studied, analyzing their quality of life through the QUEST scale; the presence of anxiety and depression using HADS scale; the cognitive status using the Mini-Mental State Examination and functionality by CTRS Bain and Findley scale. After making the descriptive analysis of the different demographics variables, methods of correlation between comorbidities and scales study was conducted, secondly, different linear regression models were applied in order to test the hypotheses raised.

Results: We studied 132 patients with essential tremor of which 54.5% were women; there were a significant correlation between age and the number of comorbidities but not with quality of life, emotional scope, cognitive status nor the functionality. In different simple linear regression models it was found that cognitive status, anxiety and depression affect very significantly on the quality of life and functionality of patients with essential tremor ($p = \leq 0.00001$); the results showed that comorbidities do not influence the quality

of life of patients with essential tremor ($p = 0.69$), nor on anxiety ($p = 0.47$), depression ($p = 0.98$) or functionality ($p = 0.36$) in patients with essential tremor.

Conclusions: There was not found a statistically significant association between the Charlson comorbidity index and quality of life, emotional scope or functionality of patients with essential tremor. Charlson index seem to be inadvisable to assess this association in patients with essential tremor, therefore requires further study.

Keywords: Essential tremor, comorbidities, quality of life, anxiety, depression, functionality.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El temblor esencial (TE) constituye el trastorno de movimiento más frecuente, predomina en la población adulta sobre los 60 años, pudiendo presentarse también en pacientes más jóvenes ⁽¹⁾. Tiene un componente genético notable, presentándose de forma hereditaria entre el 20-90% de casos, tras estudios posteriores se demostró casos aislados o de **novos** ⁽²⁻⁴⁾.

Clínicamente se caracteriza por ser un temblor cinético-postural ⁽⁵⁾, con predominio del temblor en miembros superiores sobre todo en la mano dominante y en cabeza ^(1,6). En la electromiografía (EMG) muestra una frecuencia entre 4-12 Hz.

La fisiopatología del TE es multifactorial, esta comprende un componente central y uno periférico ^(2,4,7), además se ha estudiado la influencia de factores externos como el plomo, pesticidas y los alcaloides beta carbolina ⁽¹⁾.

En el pasado se lo consideraba benigno, ya que su evolución suele, en la mayoría de los casos, estabilizarse en el tiempo, concepto que actualmente se ha abandonado ya que la repercusión en la calidad de vida (QoL) de estos pacientes es importante ⁽⁸⁾; en muchos casos se ha visto que la amplitud empeora con la edad ⁽¹⁾, considerándose un cuadro crónico, progresivo y neurodegenerativo ^(1,8).

Se debe considerar que en algunos casos el TE puede llegar a ser incapacitante, afectando sobre todo, la autonomía del individuo, el ámbito emocional y creando un estigma social considerable ⁽⁷⁾, se asocia a síntomas no motores como alteraciones cognitivas ⁽⁸⁾, ansiedad y síntomas depresivos ^(1,9).

En la evaluación integral no solo se debe considerar el componente motor del temblor, sino también la repercusión sobre la QoL. Al ser una patología frecuente en adultos mayores, en quienes por el proceso propio del envejecimiento, existe la presencia de múltiples comorbilidades, es fundamental determinar si estas comorbilidades tienen un impacto sobre los distintos ámbitos de la QoL.

En este estudio se evaluó la QoL mediante la escala específica QUEST, la presencia de ansiedad y depresión mediante las escala de HADS y la funcionalidad mediante la escala CTRS de Bain and Findley; para la clasificación de las comorbilidades se usó el índice de Charlson corregido para la edad.

Los objetivos específicos de este estudio fueron: (1) Analizar el impacto sobre la QoL en pacientes con TE según el número de comorbilidades, (2) Estudiar como las múltiples comorbilidades influyen sobre el ámbito emocional, tanto depresión y/o ansiedad en pacientes con TE y (3) Estudiar como las comorbilidades afectan la funcionalidad de los pacientes con TE.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. TEMBLOR

El temblor se define como movimiento rítmico involuntario y oscilatorio de una o varias partes del cuerpo causado por contracciones sincrónicas alternantes de músculos agonistas y antagonistas ^(5,6). Es el trastorno del movimiento más frecuente y debe ser diferenciado de otros trastornos del movimiento ⁽²⁾.

Además de la exploración neurológica, se debe describir al temblor en base a ⁽⁵⁾:

- Localización.
- Tipo de temblor: por ejemplo, de reposo, postural, cinético etc.
- Relación con maniobras de estrés.
- Respuesta al consumo de alcohol.
- Respuesta de tratamientos para el temblor previamente usados.

La electromiografía (EMG) permite determinar la frecuencia del temblor, la cual se puede clasificar en ⁽⁵⁾:

- Baja frecuencia o lento (<4 Hz): por ejemplo el Temblor de reposo parkinsoniano.
- Moderada frecuencia (4-8 Hz): por ejemplo el temblor cinético, postural.
- Alta frecuencia o rápido (>8 Hz): por ejemplo el temblor fisiológico exacerbado.

En el **ANEXO 1** se presenta la clasificación clínica del temblor. A continuación se hará una breve revisión de cada uno.

2.1.1. Temblor normal o fisiológico

Se encuentra presente en todos los músculos que se contraen, puede encontrarse en vigilia o algunas fases del sueño, suele ser imperceptible o leve y aumentar al estirar los dedos de las manos o con maniobras especiales ⁽⁶⁾.

Características

- Frecuencia: 8-12 Hz, siendo menor en los niños y ancianos ^(7,10).
- Temblor de predominio postural

- Baja amplitud y alta frecuencia en la parte distal de la extremidad pero baja en la proximal ^(4,5).

2.1.2. Temblor de reposo

Se presenta cuando un segmento del cuerpo está en apoyo contra la gravedad y no hay contracción muscular voluntaria ⁽¹¹⁾. Suele aumentar con el estrés mental y cuando la otra extremidad está en movimiento ^(5,7). Se suprime o disminuye con el movimiento voluntario y luego reaparece cuando la extremidad asume una nueva posición ⁽⁷⁾, generalmente desaparece cuando la extremidad está del todo relajada como en el sueño, afecta sobre todo a una o ambas manos, pies y maxilar inferior ⁽⁶⁾.

El más característico de este grupo es el temblor de la enfermedad de Parkinson (EP), aunque también se encuentra en otras patologías como enfermedad de Wilson, degeneración hepato cerebelar crónica o intoxicación, entre otras ⁽¹⁰⁾.

Características

- EMG: Descargas que alternan entre grupos musculares antagonistas, rítmico con una frecuencia de 3-5Hz ⁽⁶⁾.

2.1.3. Temblor de acción

Se da cuando las extremidades se mantienen activamente en una posición, en contracción muscular voluntaria y cede durante el reposo, en la EMG se caracteriza por descargas agrupadas rítmicas de la motoneurona alfa no sincrónica, simultánea a los grupos musculares antagonistas ⁽⁶⁾. Dentro de este grupo se encuentran:

2.1.3.1. Temblor fisiológico intensificado

Se caracteriza por presentar una frecuencia alta similar al temblor fisiológico (10Hz), más la ausencia de evidencia de enfermedad neurológica, se revierte cuando se resuelve la causa de base ^(5,6).

Se presenta durante la ansiedad intensa, algunos trastornos metabólicos como hipoglicemia, hipertiroidismo, feocromocitoma, otros casos en los que se presenta es durante la abstinencia de alcohol, esfuerzos físicos intensos, efecto tóxico de sustancias como el café, ácido nicotínico y xantinas ⁽⁷⁾.

2.1.3.1.1 Temblor por abstinencia de alcohol: se exagera con la abstinencia de alcohol, así como de otros sedantes como benzodiacepinas, se

presenta tras tiempos cortos de abstinencia; se describe dos subtipos según el momento de abstinencia ⁽⁶⁾:

- Primero: frecuencia superior a 8Hz y actividad continua de músculos agonistas, mejora con propanolol.
- Segundo: menor a 8Hz por descargas en músculos antagonistas.

2.1.3.1.2 *Temblo inducido por drogas y tóxicos*: Puede ser de dos tipos: inducido por drogas cuando ocurre en un tiempo considerable después la ingesta, depende del tipo de droga y la susceptibilidad de cada individuo o tóxico cuando ocurre después de la intoxicación, y se acompaña de otros síntomas del SNC de intoxicación ⁽⁵⁾. Dentro de los fármacos tremorígenos destacan los tricíclicos, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, inhibidores de receptación de serotonina-norepinefrina, neurolépticos, $\beta 2$ agonistas, cafeína, teofilina, ciclosporinas, Tracolimus, ácido valproico, lito y levotiroxina ⁽⁴⁾.

2.1.3.2. Temblor postural

Se produce cuando se mantiene una posición contra la gravedad ⁽⁷⁾, Requiere una activación muscular consciente o deliberada ⁽⁵⁾. Puede estar o no relacionado con el temblor fisiológico, dentro de este se subdivide en varios tipos de temblor ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.2.1 *Temblo ortostático primario*: Se refiere a la sensación sugestiva de inestabilidad al mantener la postura, en casos graves se presenta al caminar, generalmente el paciente no cae y es difícil de valorar clínicamente. EL diagnóstico se realiza mediante la EMG encontrándose una frecuencia de 13-18Hz, sobre todo en miembros inferiores el cual cede con la contracción de los músculos cuando el paciente está sentado o acostado ^(5,11).

2.1.3.2.2 *Temblo de acción específico*: Es un temblor específico de ciertas actividades ⁽⁷⁾, Se nombra según la actividad que afecta. El más común es el temblor primario de escritura, del cual se describen dos subtipos: tipo A el cual aparece durante la escritura y Tipo B cuando se adopta la posición de la escritura ⁽⁵⁾.

2.1.3.3. Temblor cinético

Se produce durante cualquier movimiento, en algunos casos es visualmente guiado (en este caso llamado temblor cinético simple), se caracteriza por mantener la amplitud durante todo el movimiento ^(5,7).

2.1.3.4. Temblor de intención

Llamado también atáxico, es un temblor que está ausente en la fase de reposo y aumenta conforme la acción adquiere precisión (al final del movimiento), ocurre cuando hay una disfunción cerebelar hemisférica o alteración en sus vías de conducción. Lo que causa una contracción anormal de músculos antagonistas al acercarse al objetivo, tiene una frecuencia variable, generalmente de 2-4 Hz ^(5,6).

2.1.3.5. Temblor isométrico

Ocurre con la contracción muscular voluntaria contra una superficie rígida, es decir sin desencadenar movimiento, puede ocurrir de forma aislada o con otros tipos de temblor ^(5,7).

2.1.4. Temblor Psicógeno

Es el movimiento anormal psicógeno más frecuente ^(11,12), el cual puede ser voluntario o involuntario. Se sospecha cuando presenta un comienzo y/o remisión súbita, puede tener una combinación inicial de temblores, suele ser asimétrico y bilateral; disminuye la amplitud y frecuencia con la distracción o movimiento de otra extremidad, el temblor puede migrar entre extremidades, suele estar presente en todas las fases del movimiento y durante el reposo; se puede encontrar además antecedentes de somatización y aparición de otros síntomas neurológicos no relacionados ⁽⁵⁻⁷⁾.

2.1.5. Temblor mixto o complejo

Es el temblor que comparte características de todos los antes mencionados, es un temblor atípico ⁽⁶⁾.

2.1.6. Síndromes del temblor

2.1.6.1. Síndrome de temblor distónico

Dentro de este síndrome se puede definir subtipos ^(7,5):

- Temblor distónico: Afecta a una extremidad con distonia, usualmente tiene una amplitud irregular y frecuencia variable (menor a 7 Hz). Puede ser postural o cinético, rara vez de reposo.
- Temblor asociado a distonía: Afecta a una zona sin distonía pero el paciente presenta distonía en otra parte.
- Temblor asociado a distonía hereditaria: Se da en un paciente que presenta historia familiar de distonía.

2.1.6.2. Síndrome de temblor rígido acinético

Se caracteriza por presentar cualquier forma de temblor patológico más diagnóstico de la EP, se puede clasificar según el tipo de temblor acompañante ⁽⁵⁾:

- *Tipo I o Temblor de Parkinson clásico*: Se caracteriza por la asociación de temblor de reposo con temblor tipo cinético-postural, los cuales tienen similar frecuencia (diferencia no mayor a 1.5Hz). Posiblemente se da por la continuación del temblor de reposo hacia cinético, postural o ambos.
- *Tipo II o Temblor de reposo y cinético/postural de diferentes frecuencias*: Tiene una diferencia de frecuencia mayor a 1.5Hz, con una relación de frecuencia no armónica entre sí.
- *Tipo III o temblor postural/cinético puro*: La frecuencia oscila entre 4-9 Hz, usualmente se presenta en la variable acinético de la EP.
- *Temblor de reposo monosintomático*: temblor de reposo puro o predominante, sin signos de bradicinesia, rigidez o inestabilidad asociado a la EP y duración de al menos 2 años.

2.1.6.3. Síndrome de temblor cerebeloso

Es un temblor de intención uni o bilateral de frecuencia menor a 5 Hz, de una notoria amplitud, puede estar asociado a temblor postural pero nunca de reposo. En algunos casos se acompaña de dismetría y/o hipotonía. Cuando otros tipos de temblor se acompañan de clínica cerebelosa se los puede considerar como parte de este grupo, la etiología más frecuente es la esclerosis múltiple ^(5,7,11).

2.1.6.4. Temblor de Holmes

Es un temblor de intención o de reposo a veces con presentación irregular no rítmica, en algunos pacientes puede estar presente un componente postural, tiene una frecuencia baja (4-5 Hz), con una alta amplitud, se puede encontrar una lesión del SNC ocurrida en las últimas 4 semanas a 2 años, se da por lesiones que afecten a los sistemas dopaminérgicos y el cerebelo-talámico así como sus fibras de comunicación ^(5,7). Se acompaña de daño de pares craneales ⁽¹¹⁾.

2.1.6.5. Síndrome de temblor de paladar

- *Temblor sintomático*: cuando se precede por una lesión cerebelosa o del tallo con la consecuente hipertrofia olivar demostrada por RMN. Se caracteriza por un temblor del paladar suave y en ocasiones de otras estructuras inervadas por el tallo, persiste durante el sueño ⁽⁵⁻⁷⁾.
- *Temblor de paladar esencial*: se caracteriza por no presentar lesiones previas en tallo cerebral que interrumpan los fascículos tegmentarios centrales, suele afectar al tensor del velo palatino, no afecta a los ojos o extremidades ^(5,6).

2.1.6.6. Temblor en neuropatía periférica

Se describe en pacientes con poli neuropatía desmielinizante, paraproteinemica crónica, poli neuropatía por Anticuerpos tipo IgM contra la glucoproteína de mielina, es grueso y empeora cuando se pide que fije un blanco con la mano, los trazos del EMG son más irregulares, con gran oscilación latero lateral ⁽⁶⁾. Usualmente es un temblor cinético-postural, en algunos casos la frecuencia es mayor en manos que en la zona proximal de los brazos ^(5,7).

2.2. TEMBLOR ESENCIAL

El TE es el tipo de temblor más frecuente, es una enfermedad crónica, progresiva y neurodegenerativa ⁽¹⁾. Que en un porcentaje de los enfermos, tiene una evidente carga genética ⁽²⁻⁴⁾.

Se encuentra dentro del grupo de temblor cinético-postural, la forma de presentación es variada de persona en persona; la edad, gravedad y localización es inespecífica. En los últimos años hay evidencia creciente de que el TE es una patología neurodegenerativa que se acompaña de otros trastornos no motores ⁽¹³⁾ y es una enfermedad infra diagnosticada ⁽¹⁴⁾.

En el pasado se usaba los términos benigno, familiar y senil para calificar a esta enfermedad, los cuales en la actualidad ya no son válidos ^(7,8,14). Es una enfermedad que no amenaza la vida o la salud, el temblor por sí mismo tiende a estabilizarse, no así otros signos y síntomas no motores.

Es una enfermedad que causa discapacidad de manera muy heterogénea, afecta la QoL y su intensidad suele aumentar con la edad ^(2,14). Se la ha asociado múltiples comorbilidades y a un posible incremento de la mortalidad ⁽⁸⁾.

2.2.1. Epidemiología

La prevalencia va del 4-5% en mayores de 40 años y del 6,3-9% en mayores de 60 años, la misma varía dependiendo de la población estudiada, siendo mayor en caucásicos que en afro-americanos ^(2,15), no varía en cuanto al sexo ⁽⁷⁾, y en algunos casos, sobre todo familiares, se encuentra desde la infancia⁽¹⁾. No obstante hay que considerar que estos datos de prevalencia junto con los de incidencia pueden estar distorsionados por el hecho de ser una enfermedad infra diagnosticada, en el sentido de que muchas personas consideran normal el temblor en adultos mayores. Muchos estudios han analizado la epidemiología, pero la variabilidad en el diseño metodológico dificulta una adecuada extrapolación ^(7,15).

2.2.2. Características

2.2.2.1. Clínica

Es un temblor cinético postural, de localización e intensidad variada, generalmente es simétrico, bilateral, en la mayoría de casos se inicia en miembro superior, en el 15% primero en la mano dominante ⁽⁶⁾. En orden de frecuencia la localización de temblor es miembros superiores (94,9%), cabeza (34-26%), miembros inferiores (20-11%), voz (17-12%), lengua (7-3%) y tronco (5-1%) ^(2,6,14). Las posibilidades de desarrollar temblor de cabeza son mucho mayores en mujeres que en hombres ⁽¹⁾.

En algunos casos puede acompañarse de otros tipos de temblor como de acción-intensión, de reposo (presente en 1/4 de pacientes con enfermedad avanzada), distonia (presente en el 1-10% de pacientes) la cual se debe distinguir de temblor asociado a distonia ya que el manejo farmacológico es distinto ^(3,4).

Existen modificantes de la intensidad y amplitud del temblor: el mantener una postura estática del miembro, las emociones, el ejercicio o tras la anestesia suelen aumentarlo ⁽⁶⁾; durante la concentración mental la amplitud del temblor no cambia ⁽¹⁶⁾;

característicamente el consumo de alcohol suele mejorar los síntomas, por lo que se ha encontrado una relevante correlación con alcoholismo, a pesar de inicialmente mejorar los síntomas, posteriormente el temblor empeora. Se conoce que el alcohol no es un factor de riesgo de desarrollar TE, pero aún se debe estudiar el papel del alcohol en la progresión de la enfermedad ^(1,7).

2.2.2.2. Electromiografía

La frecuencia oscila entre 4-12 Hz aunque en algunos casos, considerados TE rápido, puede ser de 6-8Hz ^(2,6), esta frecuencia tiende a disminuir con la edad pero la amplitud suele aumentar ^(16,17). Se caracteriza por andadas rítmicas y casi simultaneas de músculos agonistas y antagonistas, puede haber una variación lenta que está en el límite de frecuencia baja, llamado temblor alterno, este último es más rebelde al tratamiento y puede llegar a ser más invalidante ⁽⁶⁾.

Los criterios utilizados para definir electromiográficamente al temblor son ^(14,16):

- Salvas rítmicas de temblor en la EMG.
- Frecuencia igual o mayor a 4-8Hz.
- Ausencia de temblor en reposo o si esta presenta que sea menor a 1.5Hz a la de temblor postural.
- Ausencia de latencia de aparición de temblor postural.
- Cambios del pico dominante de la fuerza menor o igual a 1Hz después de la prueba carga peso.
- Ausencia de cambios de la amplitud del temblor luego de maniobras de concentración mental.

En un estudio prospectivo realizado en 300 pacientes se analizó la presencia de temblor y se los clasificó según síndromes, usando los criterios de EMG para TE, se comparó el análisis de dos especialistas de institutos diferentes de neurología (índice de kappa de 0,87) ⁽¹⁶⁾ (**tabla 1**).

Tabla 1. Análisis de criterios de EMG para TE aplicado en distintos tipos de temblor.

Síndrome	Pacientes	Criterios de TE	Frecuencia
TE	77%	97%	6,6 ± 1,6
EP	10%	0%	5,4 ± 0,7
Psicógeno	3,3%	0%	5,6 ± 1,5
Farmacológico	3%	75%	7,4 ± 0,8
Fisiológico	3%	0%	8,4 ± 0,7
Distónico	2%	70%	4,9 ± 0,4
Cerebelar	1%	0%	3,4 ± 0,2

Routine Neurophysiologic Tremor Analysis as a Diagnostic Tool for Essential Tremor: A Prospective Study ⁽¹⁶⁾.

Se demostró que el valor diagnóstico de los criterios neurofisiológicos tiene una sensibilidad del 97,7%, especificidad del 82,3%, VPP = 95,1%, VPN = 91,1%, OR 198,43 (IC95% 66,03-596,35) ⁽¹⁶⁾.

2.2.3. Asociación con comorbilidades

Hay comorbilidades asociadas al TE como alteraciones cognitivas, psiquiátricas como depresión, ansiedad y fobia social ^(1,2); otros trastornos asociados son trastornos oculomotores y de la audición, los pacientes con TE reportan dificultad de audición por lo que del 16,8% usan ayudas auditivas ⁽⁸⁾.

2.2.3.1. Trastornos cognitivos

Se ha demostrado en estudios de casos y controles, que los pacientes con TE presentan leves alteraciones en la fluencia del lenguaje, memoria reciente y memoria de trabajo. Al realizar un Minimental State Examination (MMSE) (**Anexo 2**) a personas con TE se demostró una disminución de su puntaje 7 veces más que controles ⁽⁸⁾.

A su vez la alteración del nivel cognitivo se correlaciona con la dificultad de realizar actividades de la vida diaria o dificultad funcional ⁽⁸⁾, por lo que está asociado a cambios de la QoL ⁽⁹⁾. El riesgo de desarrollar demencia en pacientes con TE es significativamente mayor, con un OR 1-2,5 ^(1,8).

El deterioro cognitivo no solo se observa en adultos mayores con TE; **Sahin et al.** ⁽¹⁸⁾ demostrando un déficit cognitivo subclínico en pacientes jóvenes con TE, lo que podría estar relacionado con el carácter neurodegenerativo propio del TE.

2.2.3.2. Trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos más asociados son ansiedad, síntomas depresivos y fobia social ^(1,9), en algunos casos se ha visto que los síntomas depresivos preceden al temblor, siendo, posiblemente un trastorno primario en el progreso de la enfermedad ⁽⁸⁾.

Estos trastornos psicológicos se relacionan a la vergüenza del individuo al tener dificultad de realizar actividades, según la severidad de los síntomas se puede desarrollar fobia social. El ámbito emocional está ligado a la QoL de estos pacientes ⁽¹⁹⁾.

La mayor percepción de síntomas de depresión o ansiedad se relaciona con la severidad del temblor más no con la duración de este ⁽¹³⁾.

2.2.3.3. Trastornos de la marcha y equilibrio

Las alteraciones de la marcha son similares a las presentes en los pacientes con ataxia cerebelosa, predomina en pacientes con temblor de la línea media (sobre todo del temblor de la cabeza), en donde es más evidente la repercusión en la funcionalidad del individuo. No se relaciona con la severidad del temblor en extremidades lo que sugiere que el origen de la alteración de la marcha es distinto ^(1,2,8).

2.2.3.4. Temblor esencial y enfermedad de Parkinson

El riesgo de desarrollar la Enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes con TE es de 4-5 veces mayor comparado con población al azar ⁽⁸⁾; se ha demostrado postmortem que los pacientes con TE algunos presentan acúmulos de cuerpos de Lewy en el **locus coeruleus**, similar a la EP ⁽¹⁾. Dentro de la epidemiología global el TE es 20 veces más frecuente que la EP ^(2,7,15); algunos pacientes con TE presentan temblor en reposo similar al de la EP ⁽⁴⁾.

2.2.4. Fisiopatología

La causa exacta se desconoce. Algunas de las zonas que se cree están implicadas son:

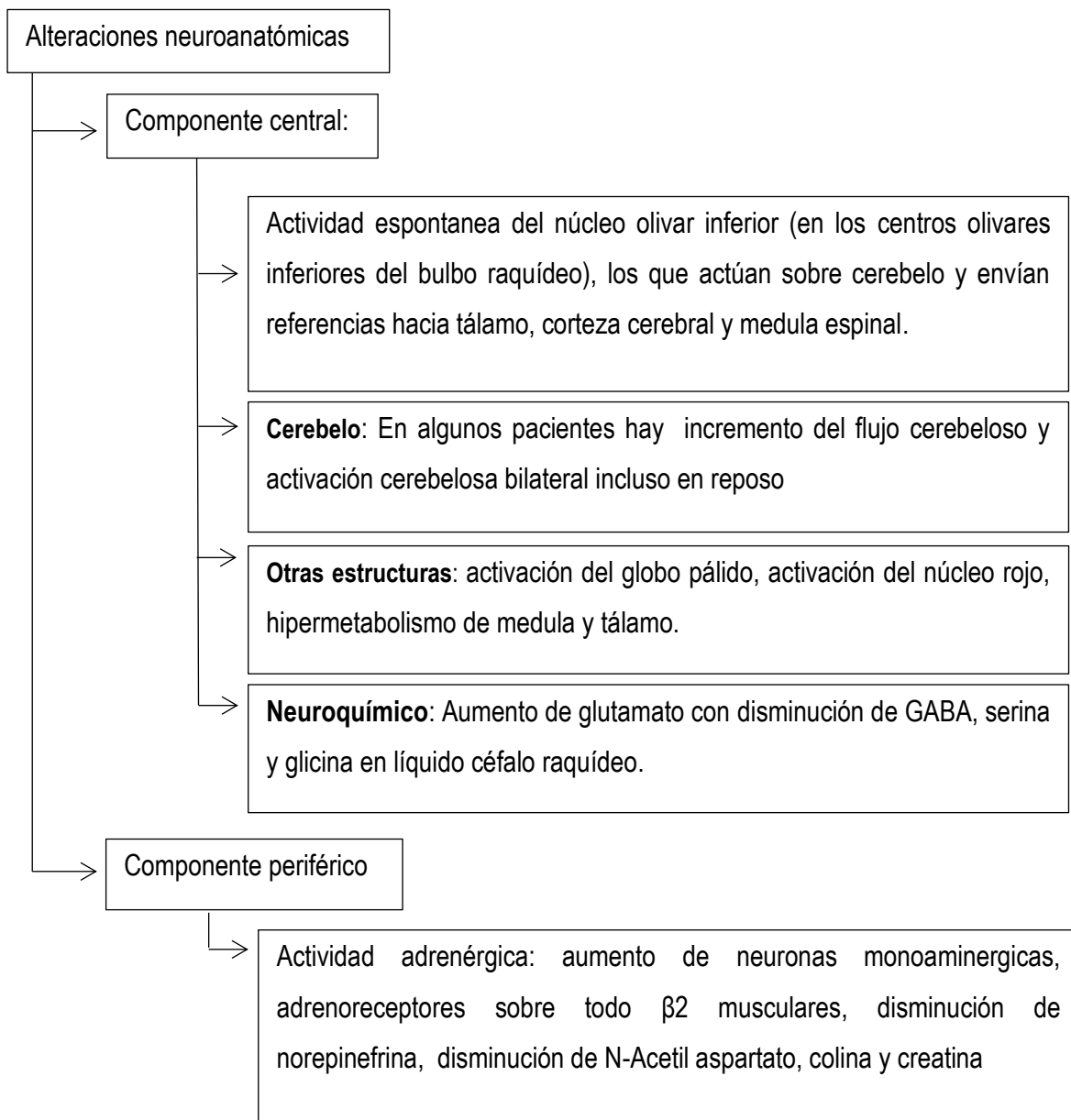


Figura 1. Fisiopatología del TE ^(2,4,7).

En estudios postmortem se ha identificado dos tipos de cambios:

- Acúmulos de cuerpos de Lewy: localizándose principalmente en el **locus coeruleus** y poco en el cerebelo ^(1,7); presente en el 23% de pacientes con TE ⁽²⁰⁾.
- Cambios degenerativos del cerebelo: gliosis de las células de Bergman, formaciones en torpedo en cerebelo, lo que lleva a pérdida de células de Purkinje ^(1,7,20).

En algunos casos se encuentra además asociación de células de básquet a las células de Purkinje del plexo axonal. La presencia de formaciones en torpedo (axones anormales de las células de Purkinje) en el cerebelo, es 12 veces mayor en pacientes con TE comparado con personas sanas y 2,5 veces mayor comparada con otros trastornos degenerativos como en la EP ^(4,20).

Estudios con PETscan revelan como posible origen una anomalía en el núcleo olivar del bulbo, con activación de regiones del mesencéfalo como los núcleos rojos, otros cambios demostrados son el aumento del metabolismo de glucosa en el núcleo olivar en el bulbo ^(4,7).

Además de los cambios anatómicos y funcionales cerebrales, y disminución de los niveles de tiroxina hidroxilasa hasta del 50% ⁽²⁰⁾. Se ha demostrado la influencia de otras sustancias periféricas como parte de la fisiopatología del temblor esencial, lo que explica la utilidad de algunos de los fármacos usados en el tratamiento ⁽⁷⁾.

Estas alteraciones no están presentes en todos los pacientes con TE por lo que no se las puede considerar como criterios diagnósticos; es posible que cualquier alteración en las vías de comunicación del cerebelo sea la base patogénica del TE, puede ser que surja de actividad oscilatoria central, disregulación de grupos celulares u oscilaciones espinales reflejas ⁽²⁰⁾.

2.2.4.1. Genética

Se considera que el TE tiene un factor hereditario variable que va desde el 20-90% ⁽²⁻⁴⁾, teniendo una concordancia en gemelos del 45-90% ^(1,3), las alteraciones genéticas pueden ser heredadas o aparecer de novo, cuando hay un antecedente familiar suele asociarse a una aparición más temprana ^(2,7).

Se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia variable y fenómeno de anticipación ^(2,11). En mayores de 65 años tiene penetrancia completa ^(2,7,14). Aunque en otros casos también se reporta que ambos padres son sanos sugiriendo una posible forma de herencia autosómica recesiva o multigénica ⁽⁷⁾.

Algunos de los genes que se han encontrado vinculados son el 3q13.1 conocido como FET1, gen 2p22-p25 ^(2,7), presente en familias irlandesas, 6p13 en familias norteamericanas ⁽⁴⁾. En el **Anexo 3** se puede observar la agrupación de estos genes relacionados.

A pesar de los estudios realizados en población con TE la base genética de esta patología permanece poco conocida ⁽¹⁾, es difícil determinar la penetrancia y expresividad de estos genes en familias afectadas ⁽²¹⁾, lo que sugiere una forma de herencia heterogénea y el posible efecto de otros factores como los ambientales ⁽²⁾.

2.2.4.2. Factores ambientales

Alcaloide β carbolina : se producen de forma endógena, están presentes en comidas como la carne, café, etanol y tabaco, dentro de este grupo la más representativa es Harmina (1-metil-9H-piridol (3, 4-b) indol), un alcaloide β carbolina que contiene un grupo amino, este tiene similitud con el MPTP el cual induce síntomas similares a la EP en modelos animales; Harmina tiene un efecto neurotóxico, al ser administrado produce un temblor similar al del TE en animales, causa degeneraciones cerebrales similares a las encontradas en el TE sobre todo la disminución de las células de Purkinje ^(1,4). Además se ha encontrado que causa una descarga rítmica de la oliva inferior y bloquea los receptores GABA ⁽¹¹⁾.

En estudios realizados en pacientes con TE se encontró un aumento de los niveles sanguíneos de esta sustancia, OR 1,82 (95%, IC=1,10-2,93) ^(1,11).

Plomo: la exposición al plomo ha demostrado ser la causa de algunos trastornos neurológicos, donde el temblor es el principal síntoma, causa degeneración cerebral sobre todo en las células de Purkinje, se encontró niveles en sangre mayores de plomo en pacientes con TE comparado con controles sanos, OR 1,19 (95%, IC=1,03-1,37), el aumento de 1gr/dl de plomo en sangre aumenta el riesgo de TE en un 19% ⁽¹⁾.

Pesticidas: se asocia a los pesticidas organoclorados con la aparición de EP y de temblor ⁽¹⁾.

Consumo de Tabaco: se ha estudiado como factor protector de la EP, así como del TE, en estudios de casos y controles se correlaciono su consumo como factor protector (RR 0.29, 95% IC 0.09-0.90), si bien la base fisiopatológica no es clara, la sustancia más relacionada con este efecto protector es la nicotina por su acción al degenerar las vesículas de dopamina y evitar la neurotoxicidad de algunas sustancias tremorígenos ⁽¹⁾.

2.2.5. Diagnostico

El diagnóstico es clínico, se puede usar los criterios modificados por Elble RJ (2000) **(ANEXO 4)** ^(11,17), o los criterios de clasificación de TRIG de TE **(ANEXO 5)** ⁽⁵⁾. En la práctica clínica es difícil clasificar a los pacientes en la primera consulta, sobre todo diferenciarlos de otros tipos de temblor, por lo que, según los criterios de TRIG se los agrupa en TE posible o tipo II ⁽⁵⁾.

Dentro de la valoración integral del paciente con TE se debe investigar el momento de inicio del temblor, los factores que lo exacerban o disminuyen, síntomas asociados, medicamentos que toma el paciente y si se ha presentado en otros miembros de la familia ^(5,7,11,13). En todo paciente que se está estudiando TE se debe realizar pruebas de laboratorio, se recomienda realizar función tiroidea, glucosa, iones, función hepática, función renal. En caso de sospecha se puede realizar cortisol, PTH, test toxicológico ⁽²²⁾.

Además se debe valora la severidad del temblor, la funcionalidad y los elementos que comprenden la QoL, como son el estado cognitivo y síntomas psiquiátricos como ansiedad y depresión (considerados como los síntomas no motores del TE).

2.2.5.1. Severidad del temblor

La severidad del temblor y el impacto sobre la funcionalidad puede ser valorada por la escala de Bain and Findley: Clinical Tremor Rating Scale (CTRS), la cual fue validada en 1993 ⁽²³⁾ **(ANEXO 6)**; permite valorar el temblor postural sobre todo de miembros superiores y cabeza, se divide en dos secciones:

- La primera valora la severidad del temblor en una escala de 0-10 puntos por cada región anatómica (extremidades, en la voz y cabeza), además valora cada componente del temblor (postural, cinético, de reposos y de intensión) ⁽²³⁾.
- La segunda parte valora la funcionalidad mediante las actividades clínica de vida diaria y la dificultad para realizarlas, valora 25 actividades, el puntaje total se transforma a porcentaje donde 0% significa sin discapacidad y mientras más alta la puntuación mayor discapacidad, el puntaje de cada actividad va de 1 a 4 puntos ⁽²³⁾.

Se dispone de otras escalas que permiten valorar la severidad como son, la escala de valoración clínica del temblor de Fahn ⁽²⁴⁾, LRS (The Louis Rating Scale) o CAT (Clinical Assessment of postural and Kinetic Tremor in hands) ⁽⁹⁾.

2.2.5.2. Calidad de vida

La QoL (concepto relacionado a la salud) se refiere a la percepción de un paciente y la evaluación de los efectos que una enfermedad y su tratamiento tiene sobre su vida ⁽⁹⁾. La QoL relacionada a la salud se ve conformada por cuatro variables que se describen en la bibliografía, como son la autonomía, ámbito psicológico, función mental y aspectos sociales (estigma); además de estos, otros componentes involucrados son: la sintomatología asociada a los problemas de salud y su tratamiento, aspecto económico relacionado a la salud, perspectivas de salud, capacidad de superación de la enfermedad, entre otros ^(25,26).

El TE tiene repercusión sobre las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria ^(7,19). Estos pacientes refieren una alteración de la funcionalidad, teniendo dificultades para vestirse solos, en el ámbito laboral debido a la intensidad del temblor, el 15-20% son forzados a dejar el trabajo y el 60% tienen dificultad para conseguirlo ⁽⁸⁾. El 75% refiere alguna discapacidad, se ven más afectadas las personas con temblor en la mano dominante, o con temblor bilateral ⁽¹⁹⁾.

Para la valoración de la QoL se pueden usar escalas genéricas o específicas, en el caso del TE usamos un cuestionario de QoL específico; la escala de QUEST (**ANEXO 7**), la cual valora 30 ítems puntuados de 0-4 puntos (corresponde a nunca, rara vez, a veces, frecuentemente o siempre), en algunos casos, cuando la respuesta podría ser si/no la puntuación corresponde al grado de insatisfacción 0 o 4 ^(19,27), las cuales representan la frecuencia y al impacto del temblor percibido por el paciente, también valora la severidad del temblor por áreas ^(9,28).

Los ítems valorados se agrupan en 5 dominios: Físico, psicosocial, comunicación, pasatiempos y trabajo los cuales, en total, dan un puntaje mínimo de 0 y máximo de 120 ^(9,28), mientras mayor sea el porcentaje mayor es la insatisfacción o discapacidad ⁽²⁷⁾.

Como se ha mencionado antes, la valoración de la QoL incluye otros apartados como el estado cognitivo, lo cual se valoró mediante el MMSE, esta escala valora la atención, fijación, atención, cálculo y memoria, el puntaje máximo es de 30 puntos, se considera normal un puntaje igual o mayor a 25 puntos ⁽²⁴⁾.

Otro elemento a valorar son las alteraciones psicológicas en el TE, estas se relacionan a la vergüenza del individuo al tener dificultad de realizar actividades, según la severidad de los síntomas se puede desarrollar fobia social ⁽¹⁹⁾.

La escala usada para valorar el ámbito emocional fue el HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) **(ANEXO 8)**, valora depresión y ansiedad, evaluando los síntomas cognitivos y conductuales, más no los somáticos, permite valorar a pacientes que acuden frecuentemente a un ámbito hospitalario, no psiquiátricos, en población medicamente enferma ⁽²⁹⁾; la escala consta de 14 preguntas, a su vez, se divide en 2, donde los 7 reactivos impares valora ansiedad y los 7 reactivos pares valora depresión, el puntaje va de sin cambios 0 a severos problemas 3, la puntuación máxima es de 21 por cada sub escala ^(9,29). La interpretación correspondiente es de 0-7 ausencia de ansiedad y/o depresión, 8-10 depresión y/o considerable, 11-21 depresión y/o ansiedad con síntomas somáticos visibles ^(29,30).

2.2.5.3. Valoración de comorbilidades

Se ha desarrollado múltiples escalas de valoración de comorbilidades, entre las más conocidas, el índice de comorbilidades de Charlson **(ANEXO 9)** será usado en este estudio; esta escala fue creada para determinar la influencia de las comorbilidades sobre la mortalidad a 1 año en pacientes hospitalizados, posteriormente se adaptó a pacientes de la comunidad ⁽³¹⁾. También se ha usado para determinar costos en salud, riesgo de reingreso hospitalario, etc.

Hay varias versiones de este índice, en la que se incluye de 17 a 22 enfermedades crónicas, la información puede ser recolectada por personal de salud o auto-completada como un cuestionario ⁽³¹⁾.

La puntuación se clasifica

- Sin comorbilidades: 0-1 puntos
- Comorbilidad baja: 2 puntos
- Comorbilidad alta: más de 3 puntos

Según la puntuación la mortalidad va en aumento, para valorar la sobrevivencia a 5 años, se debe corregir para la edad, se suma por cada década a partir de los 50 años 1 punto ⁽³²⁾, El índice de Charlson ha demostrado gran confiabilidad (índice de kappa ponderado de 0,945), el riesgo relativo que aumenta por cada punto es del 1,45-2,4 ⁽³³⁾.

Tabla 2. interpretacion índice de Charlson

Interpretación de puntuación + edad	Riesgo Relativo
0	1
1	1,45
2	2,10
3	3,04
4	4,40
5	6,38
6	9,23
7	13,37
8 o más	19,37

Riesgo relativo de mortalidad según el índice de Charlson corregida para la edad, IC (95%) ⁽³³⁾.

2.2.6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de temblor esencial se debe hacer con otras patologías neurológicas e incluso con otros tipos de temblor ⁽⁷⁾, se debe considerar las características semiológicas propias de cada patología para poder diferenciarlo y así emplear el tratamiento adecuado. Los trastornos de movimiento que se debe diferenciar de TE está principalmente las mioclonias, asterixis, estereotipias y epilepsia parcial continua ^(11,17).

2.2.7. Tratamiento

De los pacientes diagnosticados el 90% no busca atención médica ^(8,15). El tratamiento va a depender de la severidad y localización del temblor, la incomodidad de cause al paciente ⁽¹⁴⁾, asociación con otras enfermedades y terapia previa ⁽⁷⁾.

En casos leves se recomienda evitar sustancias tremorígenos como el café y gaseosas, también se puede realizar actividades ansiolíticas para disminuir la intensidad del temblor; en casos moderados se requiere el empleo de fármacos y en casos graves puede ser necesario el uso de fármacos combinados o la cirugía ^(7,14).

El tratamiento farmacológico del TE se clasifica en ⁽⁴⁾:

- Primera línea: Aquellos fármacos aprobados las distintas organizaciones reguladores (FDA, EMA) para el tratamiento de TE, analizados en estudios doble ciego, controlados que cumplen criterios de evidencia clase I.
- Segunda línea: Aquellos analizados en estudios doble ciego controlados, que no cumplen criterios de evidencia clase I.

- Tercera línea: Aquellos analizados en serie de casos.

El manejo del temblor esencial es sólo sintomático, se debe tener en cuenta que el control del temblor es raro por lo que no se debe dar expectativas falsas sobre el tratamiento, se considera una excelente respuesta al tratamiento cuando se controla el 70-80% del temblor, muchos pacientes presentan una menor respuesta al fármaco ⁽⁴⁾.

En el **Anexo 10 y Anexo 11** se describe los fármacos más usados en el manejo del temblor esencial.

Se puede iniciar con los fármacos de primera línea, propranolol o primidona ⁽³⁴⁾, no se ha encontrado superioridad entre estos fármacos, los efectos adversos se observan más con primidona (32%) comparado con propranolol (8%), a pesar de esto se observa mejor tolerancia a primidona ⁽⁴⁾.

En relación a otros beta bloqueantes el propranolol tiene mayor eficacia en el control del TE, no es eficaz en el control a largo plazo de TE de cabeza y voz, en algunos pacientes se puede usar una dosis única previo a una situación de estrés social ⁽³⁵⁾.

Los fármacos de segunda línea usados son otros β bloqueantes, benzodiacepinas, gabapentina, topiramato entre otros. Los fármacos de tercera línea usados son nimodipino y clozapina ⁽⁴⁾. Otros fármacos estudiados como los anticonvulsivantes fenobarbital o levetiracetam, los cuales no han demostrado eficacia en el manejo del TE ⁽³⁵⁾. Los neurolépticos clozapina y olanzapina se recomienda como fármaco de tercera línea (nivel de evidencia 2C) ⁽³⁴⁾.

En algunos casos, como en el temblor de voz, cabeza o un temblor aislado, se puede usar toxina botulínica, pero no tiene buena acogida ya que genera debilidad muscular, dolor, parestesias, hematomas, calambres ⁽⁶⁾. Se recomienda en pacientes donde la terapia farmacológica ha fallado (nivel de evidencia 1C) ⁽³⁴⁾. Cuando el temblor se asocia a distonia normalmente es de difícil manejo por lo que lo trata como distonia generalizada o focal ⁽⁴⁾.

Aunque el concepto de TE refractario a la medicación no es claro, se considera que hay falla terapéutica cuando no responde a los dos fármacos de primera línea y a 1 o 2 fármacos de segunda línea. ⁽⁴⁾.

En casos severos o refractarios se recomienda al manejo quirúrgico como la estimulación talámica profunda o la talamotomía, al comparar estos dos métodos se ha demostrado similar eficacia, pero los efectos adversos son mayores con la talamotomía,

además la estimulación cerebral profunda demuestra mejor funcionalidad a largo plazo, el manejo quirúrgico se recomienda en pacientes menores de 70 años sin deterioro cognitivo ^(6,14,34).

2.2.8. Pronostico

La amplitud del TE empeora con el tiempo, con un aumento del temblor variable según la bibliografía, yendo desde el 7-12%, demostrando que es un cuadro progresivo ^(1,8). La frecuencia tienen a disminuir con los años, aunque en algunos casos se estabiliza ⁽¹⁶⁾.

El aumento de la mortalidad en pacientes con TE no es clara, en múltiples investigaciones no se encuentra relación significativa en comparación con grupos control, en un estudio prospectivo se encontró un aumento del 45% , resultados que fueron levemente significativos, por lo que se requieren más estudios prospectivos para corroborar esta asociación ^(1,8).

Tras el manejo farmacológico por 12 meses usualmente se requiere un aumento de dosis ⁽³⁵⁾, ya que los fármacos pierden eficacia con el tiempo, además se ven limitados por los efectos adversos ⁽³⁴⁾.

2.3. JUSTIFICACIÓN

El TE una patología frecuente que genera problemas psicosociales en el individuo, se conoce poco sobre el impacto real que este tiene sobre la QoL, el estado emocional y la capacidad funcional en los sujetos con esta enfermedad. **Lageman et al.** ⁽³⁶⁾ realizaron un estudio donde evalúan el impacto de los síntomas no motores como son deterioro cognitivo, síntomas depresivos entre otros, sobre la QoL de pacientes con TE y PD, demostraron que las personas con TE requieren mayor apoyo en estas áreas y al relacionarlas con la QoL usando escalas genéricas, demostraron que había un mayor deterioro en las áreas de estigma social, actividades de la vida diaria y el ámbito emocional, demostrando un importante impacto sobre la QoL.

No conocemos ni hay evidencia clara de en qué medida las comorbilidades asociadas pueden impactar en la QoL de estos enfermos, y si además, consideramos que mayoritariamente son adultos mayores, en quienes por prevalencia habrán estas comorbilidades, esta investigación es de importancia. De lo que conocemos no se ha realizado estudios con similares objetivos; de este trabajo surge la necesidad de reconocer esta asociación, para que a partir de su análisis se pueda dar una valoración integral de esta patología y no sólo enfocada en el aspecto motor

2.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son las comorbilidades asociadas a pacientes con TE elementos que influyen de forma negativa en la QoL, el ámbito emocional y la funcionalidad?

2.5. OBJETIVOS

2.5.1. Objetivo general

Evaluar en qué medida las comorbilidades afectan la calidad de vida a los pacientes con TE.

2.5.2. Objetivos específicos

- Analizar el impacto sobre la QoL en pacientes con TE según el número de comorbilidades.
- Estudiar como las múltiples comorbilidades influyen sobre el ámbito emocional, tanto depresión y/o ansiedad en pacientes con TE.
- Estudiar como las comorbilidades afectan la funcionalidad de los pacientes con TE

2.6. HIPÓTESIS

- La QoL de pacientes con TE se ve afectada por la presencia de múltiples comorbilidades.
- Los pacientes con TE y con comorbilidades tienen mayor compromiso en el ámbito emocional.
- Las comorbilidades asociadas a los pacientes con TE influyen sobre la funcionalidad del individuo.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio analítico transversal de un cohorte histórico donde se utilizó una base de datos electrónica previamente estudiada para determinar como la presencia de comorbilidades influye sobre la QoL de pacientes con TE.

3.2. LUGAR Y PERIODO DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN

La investigación se realizó en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) de la ciudad de Quito, Ecuador, en el área de Consulta Externa del Servicio de Neurología. Los datos corresponden a pacientes estudiados en el periodo 2014-2015.

3.3. UNIVERSO Y MUESTRA

Los pacientes seleccionados con diagnóstico de TE, corresponden a una cohorte histórica previamente estudiada conformada por 132 pacientes. Se usó las Historias Clínicas Electrónicas (HCE) de pacientes mayores de 18 años manejados en Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín, diagnosticados con TE a quienes se les realizó escalas de: QoL, ansiedad, depresión, severidad del temblor, funcionalidad y MMSE durante el año 2014-2015.

3.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de TE.
- Comorbilidades presentes en los 3 últimos meses previos a la realización de las escalas.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes el diagnóstico de comorbilidades no es claro.

3.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Se realizó mediante la revisión de HCE en el sistema AS400 de la población seleccionada, los cuales constan en la base de datos electrónica del HCAM en Consulta Externa de Neurología. El análisis de las comorbilidades y de los medicamentos que toman se consideró si se presentan hasta 3 meses antes de la consulta en la que fueron estudiados. Se tomó este tiempo en consideración por cuanto es la media que transcurre entre cada consulta.

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Concepto	Tipo de variable	Operacionalización de variable	Parámetros
Edad	Cronología desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativa	Edad en años	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Sexo	Características fenotípicas que diferencian hombres de mujeres.	Categórica	Hombre/Mujer	Proporción
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a una unidad educativa.	Cuantitativa	Años aprobados de estudio de una persona	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Duración de enfermedad	Tiempo desde que el sujeto es diagnosticado de TE.	Cuantitativa	Años de enfermedad que constan en la base de datos de la cohorte histórica en estudio.	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Fármacos de comorbilidades	Fármacos que toma el paciente para las distintas comorbilidades diferentes a los del temblor	Cuantitativa	Numero de fármacos que toma el paciente, distintos a los del temblor, con 3 meses de anterioridad a la consulta.	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Fármacos usados para TE	Fármacos más usados para el manejo de temblor	Categórica	propanolol, clonazepam, alprazolam, quetiapina, Olanzapina.	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Escala de QUEST	Instrumento específico de valoración de QoL en pacientes con TE	Cuantitativa	Los ítems valorados tienen una puntuación que va de 0 (nunca) a 4 (siempre), la suma de los 30 ítems da una puntuación mínima de 0 y máxima de 120. Donde a mayor puntuación mayor insatisfacción o discapacidad	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v
Escala HADS	Escala que valora depresión y ansiedad donde los reactivos pares corresponden a depresión y los impares a ansiedad	Cuantitativa	Puntaje mínimo 0 y máximo de 21 por cada subescala: <ul style="list-style-type: none"> 0-7: Ausencia de depresión/ansiedad 8-10: a considerar depresión/ansiedad 11-21: depresión/ansiedad con síntomas 	Mediana. Media \pm s, RIQ, CA, CC, C_v

			somáticos	
Índice de Charlson corregido para la edad	Escala que valorar el efecto en morbi-mortalidad de las comorbilidades sobre la persona, dando un puntaje a cada comorbilidad, por cada década pasado los 50 años se suma 1 punto.	Cuantitativa	0: sin comorbilidades 1: comorbilidad baja 2: comorbilidad moderada 3 o más: comorbilidad alta	Mediana. Media $\pm s$, RIQ, CA, CC, C_v
Minimental state Examination	Escala psicométrica para valorar el estado cognoscitivo	Cuantitativa	Normal: 25-30 24 o menos: afectación cognitiva	Mediana. Media $\pm s$, RIQ, CA, CC, C_v
CTRS de Bain and Findley	Escala de funcionalidad que valora la severidad del temblor y la afectación de este sobre las actividades de la vida diaria	Cuantitativa	Se divide en dos sub escalas: <u>Severidad</u> : 0-10 puntos por cada extremidad, voz y cabeza, además se valora el componente del temblor (cinético, postural, de reposo, etc.); a mayor puntaje mayor severidad, máximo 60. <u>AVD</u> : 25 preguntas donde cada una tiene un puntaje de 1-4, representa el porcentaje de afectación sobre las actividades de la vida diaria, a mayor puntaje mayor alteración.	Mediana. Media $\pm s$, RIQ, CA, CC, C_v

s=Desviación Estándar RQI= Rango Inter cuartilico; CA= Coeficiente de Asimetría; CC Coeficiente de Curtosis; C_v = Coeficiente de Variación

3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron previamente tabulados en el programa Excel de Microsoft Office 2010. Para los diferentes análisis estadísticos, se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Chicago-II) versión 23. Para las variables cuantitativas se determinó los estadísticos descriptivos de la muestra, (mediana, media \pm desviación estándar, rango intercuartilico, coeficiente de asimetría, coeficiente de curtosis y coeficiente de variación), además se determinó la normalidad mediante la prueba de Smirnov-Kolmogorov; para las variables categóricas se presenta los datos en proporciones.

Primero se realizó un análisis de correlación entre las comorbilidades del índice de Charlson corregido con la edad, años de enfermedad, puntaje de la escala de QUEST para valorar QoL, con la escala de HADS para valorar ansiedad y depresión y con la escala de CTRS Bain and Findley para funcionalidad. En segundo lugar se realizó un modelo de regresión lineal usando como variable independiente las comorbilidades y como variable dependiente la QoL, ansiedad y depresión y funcionalidad.

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS.

Los datos de la investigación se obtuvieron con la aprobación de la coordinación general de investigación. No se requirió el contacto directo con los pacientes debido a que se recogió la información de una base de datos y de las historias clínicas del sistema AS400. El identificador del paciente fue la HCE, la misma que se encuentra completamente enmascarada en la base de datos.

3.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

El estudio fue supervisado y guiado paso a paso por el Dr. Marcos Serrano, además se contó con el apoyo de los departamentos:

- Neurología: Dra. Angélica Ortiz jefe de servicio de Neurología del HCAM
- Departamento de investigación del HCAM: Dr. Hugo Romo.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

Se seleccionó la totalidad de una cohorte histórica previamente estudiada, de pacientes con TE atendidos en la consulta externa de neurología en el año 2014-2015.

La muestra fue de 132 pacientes entre hombres y mujeres, la pérdida de datos fue nula.

Tabla 3. Frecuencias absoluta y porcentaje de la muestra de pacientes con TE dividida según sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	72	54,5%
Masculino	60	45,5%
Total	132	100,0

Se analizó las variables edad, años de enfermedad, años de escolaridad, puntaje de la escala de Charlson corregida para la edad, número de otras enfermedades que no constan en la escala de Charlson, número de fármacos distintos a los del tratamiento para TE, fármacos para el tratamiento de TE, puntaje del MMSE, puntaje de la escala de HADS para ansiedad y depresión, puntaje de la escala de QUEST y puntaje de la escala CTRS de Bain and Findley de la exploración física y de las AVD.

El análisis descriptivo de estas variables cuantitativas se describe en la **tabla 4**.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas

Variable	Mediana	Media \pm s	RIQ	CA	CC	C _v	Normalidad ^a
Edad	69	67,36 \pm 12,22	11	-1,58	2,92	0,18	No normal
Años de enfermedad	9	13,6 \pm 14,04	16	1,70	2,53	1,03	No normal
Años de escolaridad	10	10,3 \pm 4,89	7	0,21	-0,96	0,47	No normal
Charlson corregido	3	3,02 \pm 1,51	2	0,47	1,74	0,50	No normal
Otras enfermedades	2	2,13 \pm 3,38	2	0,70	-0,28	0,80	No normal
Otros fármacos	3	3,59 \pm 3,02	4	0,76	-0,17	0,84	No normal
Fármacos para TE	1	1,28 \pm 0,57	1	0,17	-0,10	0,44	No normal
MMSE	26	25,37 \pm 3,66	5	-0,87	-0,05	0,14	No normal
HADS de ansiedad	8	8,72 \pm 4,12	7	0,43	-0,32	0,47	No normal
HADS de depresión	6	6,36 \pm 3,84	6	0,62	-0,15	0,60	No normal
QUEST	28	32,95 \pm 26,81	43	0,80	-0,25	0,81	No normal
CTRS de Bain and Findley exploración física	16	19 \pm 12,49	17	1,19	1,67	0,65	No normal
CTRS de Bain and Findley AVD	38	40,25 \pm 10,46	14	1,45	2,86	0,25	No normal

^a Pruebas de normalidad: Smirnov-Kolmogorov; s=Desviación estándar; RQI= Rango intercuartilico; CA= Coeficiente de asimetría; CC Coeficiente de curtosis; Cv= Coeficiente de Variación.

4.1.1 Frecuencia absoluta y porcentaje de las comorbilidades en los pacientes con TE.

Se seleccionó todas las patologías presentes en los 3 meses previos a la consulta médica (**tabla 5**) posteriormente se seleccionó de esta lista a las patologías que constan en el índice de Charlson y se corrigió para la edad (**tabla 6**).

Tabla 5. Frecuencia absoluta y porcentaje del puntaje de todas la patologías presentes en los pacientes con TE

Valor	Frecuencia	Porcentaje
0	17	12,9%
1	29	22%
2	27	20,5%
3	15	11,4%
4	17	12,9%
5	14	10,6%
6	7	5,3%
7	3	2,3%
8	3	2,3%
Total	132	100%

Tabla 6. Frecuencia absoluta y porcentaje del puntaje de la escala de Charlson corregido para la edad

Valor	Frecuencia	Porcentaje
0	8	6,1%
1	9	6,8%
2	27	20,5%
3	42	31,8%
4	31	23,5%
5	10	7,6%
6	1	0,8%
7	3	2,3%
9	1	0,8%
Total	132	100,0

Tabla 7. Puntaje del Índice de Charlson corregido para la edad en Cuartiles

Cuartil	Frecuencia	Porcentaje
1 ^a	17	12,9%
2 ^b	27	20,5%
3 ^c	42	31,8%
4 ^d	46	34,8%
Total	132	100%

Cuartiles: a=0-1 puntos; b=2 puntos; c=3 puntos; d= 4 o más puntos

El puntaje del índice de Charlson corregido para la edad muestra una distribución cercana a la normal. A pesar de esto la distribución es no normal (CC= 1,74, CA=0,47, Prueba de Smirnov-Kolmogorob= 0,000). Con el

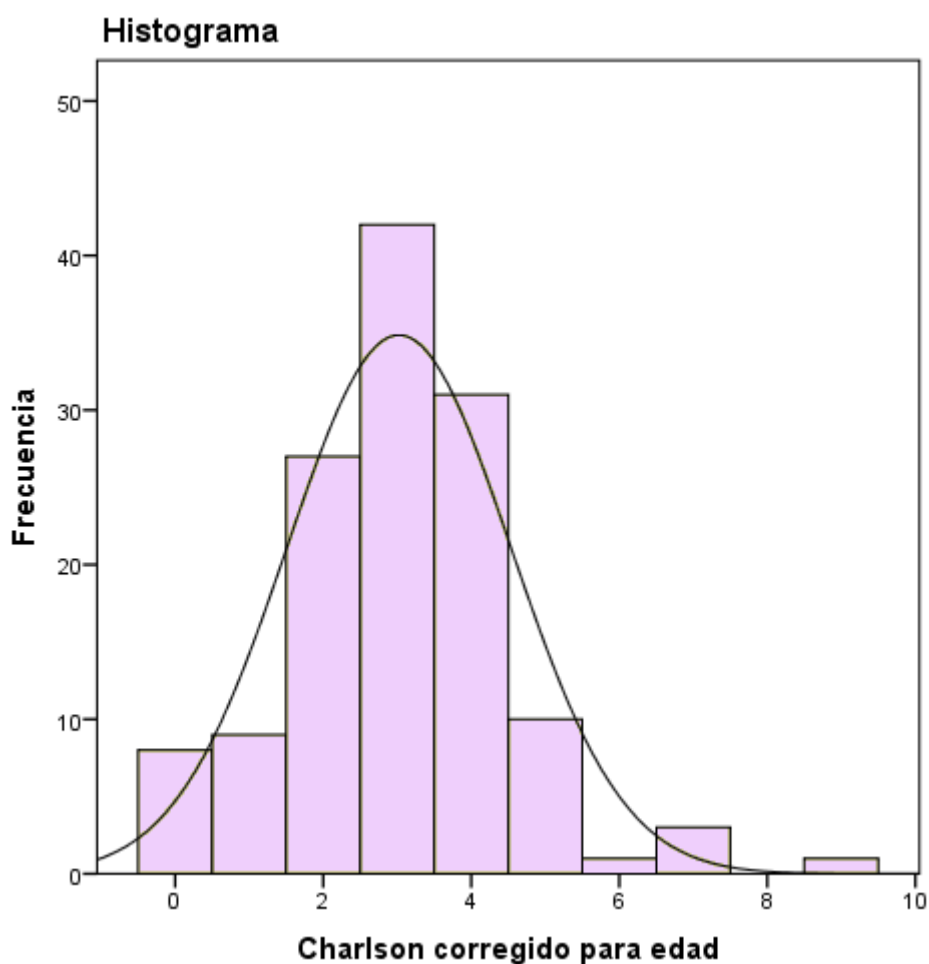


Figura 2. Distribución de frecuencia de puntaje del índice de Charlson corregido para la edad con curva de normalidad.

En cuanto a la las frecuencia de patologías, se encontró que la HTA ocupa el primer lugar, seguido de hipotiroidismo, gastritis, diabetes mellitus y dislipidemia (figura 3.)

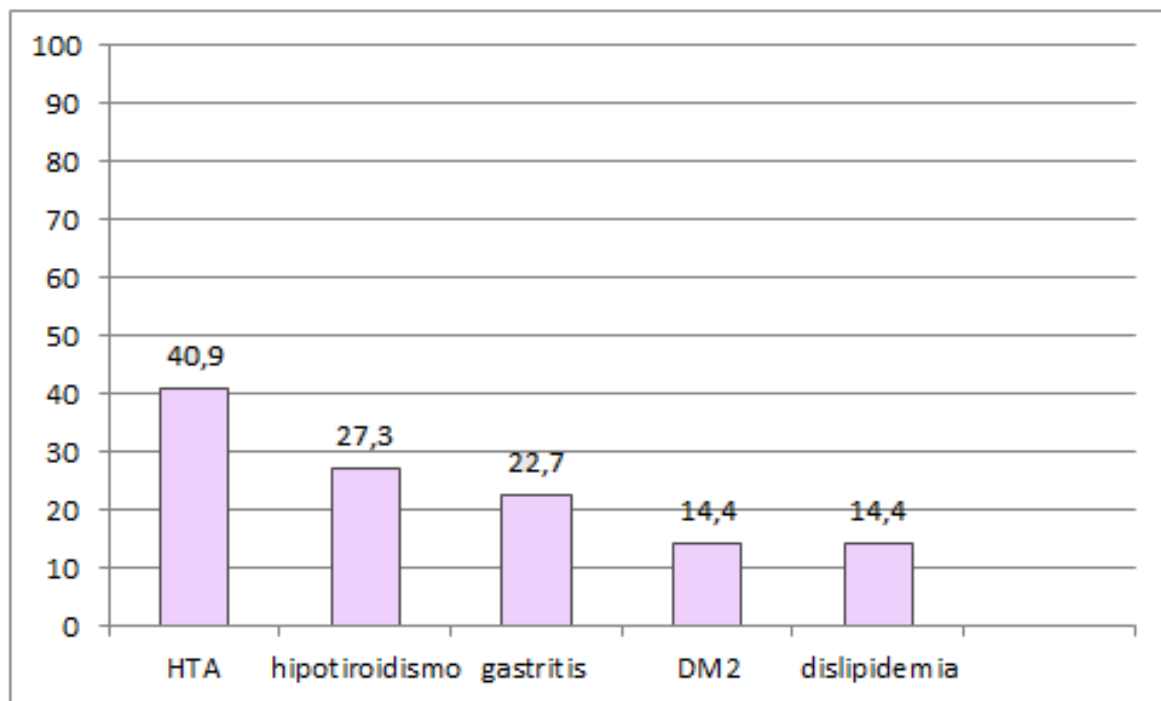


Figura 3. Frecuencia en porcentaje de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con TE

4.1.2. Frecuencia absoluta y porcentaje de fármacos que consumen los pacientes con TE.

En orden de frecuencia los fármacos para el tratamiento de TE más frecuentes encontrados fueron propranolol (83,3%), alprazolam (21,9%), olanzapina (12,12%), clonazepam (6%) y quetiapina (4,5 %) (**Figura 3**).

Tabla 8. Frecuencia absoluta y porcentaje de numero de fármacos para el TE

Número de fármacos	Frecuencia	Porcentaje
0	7	5,3%
1	82	62,1%
2	42	31,8%
3	1	0,8%
Total	132	100%

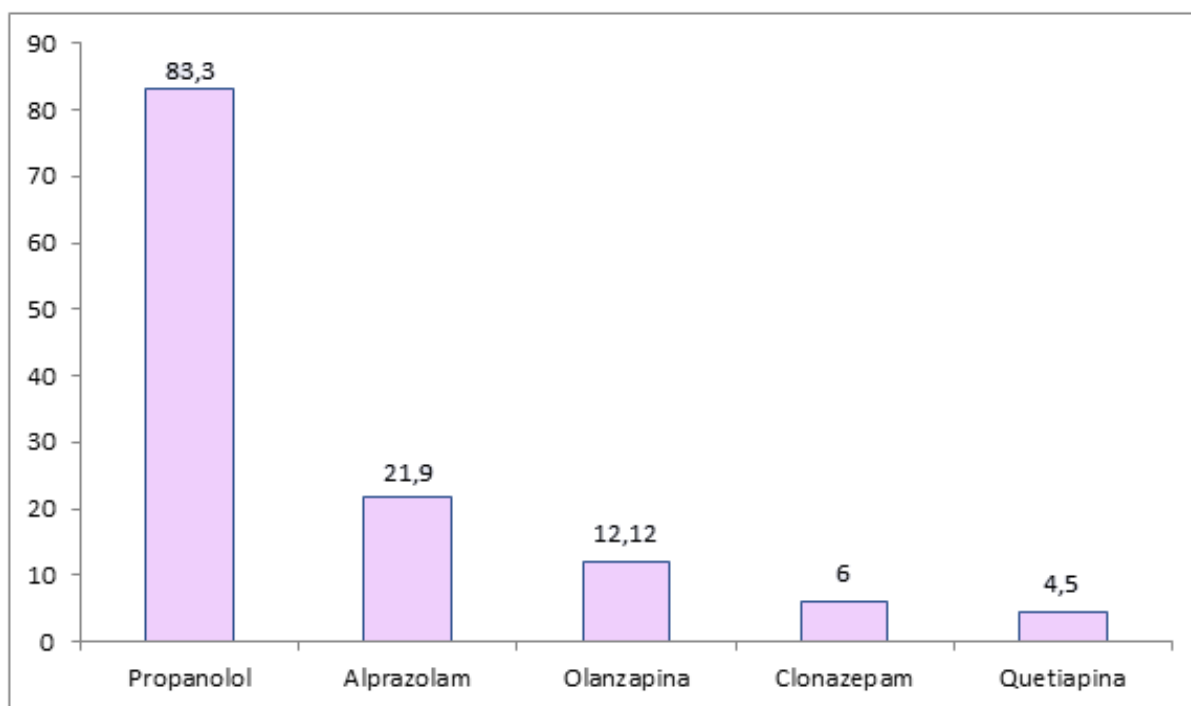


Figura 4. Fármaco usado para el manejo de TE en porcentaje.

A más de estos fármacos nuestros pacientes tomaban otros medicamentos para el manejo de las comorbilidades.

Tabla 9. Frecuencia absoluta y porcentaje de numero de fármacos distintos a los del TE

Número de fármacos	Frecuencia	Porcentaje
0-1	39	29,5%
2-3	37	28%
4-5	26	19,7%
6 -11	30	22,7%
Total	132	100%

4.1.3. Estadísticos descriptivos del MMSE y correlación con la edad y años de escolaridad.

El puntaje del MMSE se consideró normal cuando el puntaje fue ≥ 25 , y deterioro cognitivo cuando fue ≤ 24 . En nuestro estudio el 67,4% de pacientes presentan un minimal normal y el 32,6% un deterioro cognitivo. El puntaje por cada dimensión fue: orientación (media de $9,42 \pm 0,98$), lenguaje y construcción (media de $7,56 \pm 1,38$), atención y calculo (media $3,54 \pm 1,70$), fijación (media $2,96 \pm 0,17$) y memoria (media $1,86 \pm 1$).

Se encontró una correlación estadísticamente significativa con los años de escolaridad ($\rho=0,64$, $p \leq 0,001$), y una correlación inversa con la edad ($\rho= -0,33$, $p = < 0,001$). No se encontró asociación entre años de enfermedad y el MMSE.

4.1.4 Estadísticos descriptivos del puntaje de la escala de HADS de ansiedad y depresión.

Para la escala HADS se realizó un análisis descriptivo de las preguntas impares correspondientes a ansiedad y de las preguntas pares correspondientes a depresión (**Tabla 10 y 11**). En cuanto al género se encontró que el 43,1% de mujeres presentan ansiedad vrs el 15% de hombres (media de 9,43 y 6,88 respectivamente), en cuanto a la depresión también se observó un predominio en mujeres del 19,4% vrs 11,7% (media de 7,87 y 5,73 respectivamente).

Tabla 10. Frecuencia absoluta y porcentajes del puntaje de HADS de ansiedad

HADS Ansiedad	Frecuencia	Porcentaje
Sin ansiedad ^a	55	41,7%
A considerar ansiedad ^b	37	28%
Ansiedad con síntomas somáticos ^c	40	30,3%
Total	132	100%

HADS de ansiedad: preguntas impares, a: 0-7 puntos, b: 8-10 puntos, c 11-21 puntos.

Tabla 11. Frecuencia absoluta y porcentajes del puntaje de HADS de depresión

HADS Depresión	Frecuencia	Porcentaje
Sin depresión ^a	89	67,4%
A considerar depresión ^b	22	16,7%
Depresión con síntomas somáticos ^c	21	15,9%
Total	132	100%

HADS de depresión: preguntas impares, a: 0-7 puntos, b: 8-10 puntos, c 11-21 puntos.

4.1.5. Estadísticos descriptivos de la escala de QUEST.

En la escala de QUEST se valora la afectación del temblor en cabeza, voz, miembro superior derecho e izquierdo y miembro inferior derecho e izquierdo. En nuestro estudio se encontró que las zonas más afectadas en orden de frecuencia fueron miembro superior derecho (94,5%), miembro superior izquierdo (89,4%), cabeza (27,3%), voz (21,2%), miembro inferior derecho (15,15%) y miembro inferior izquierdo (16,6%).

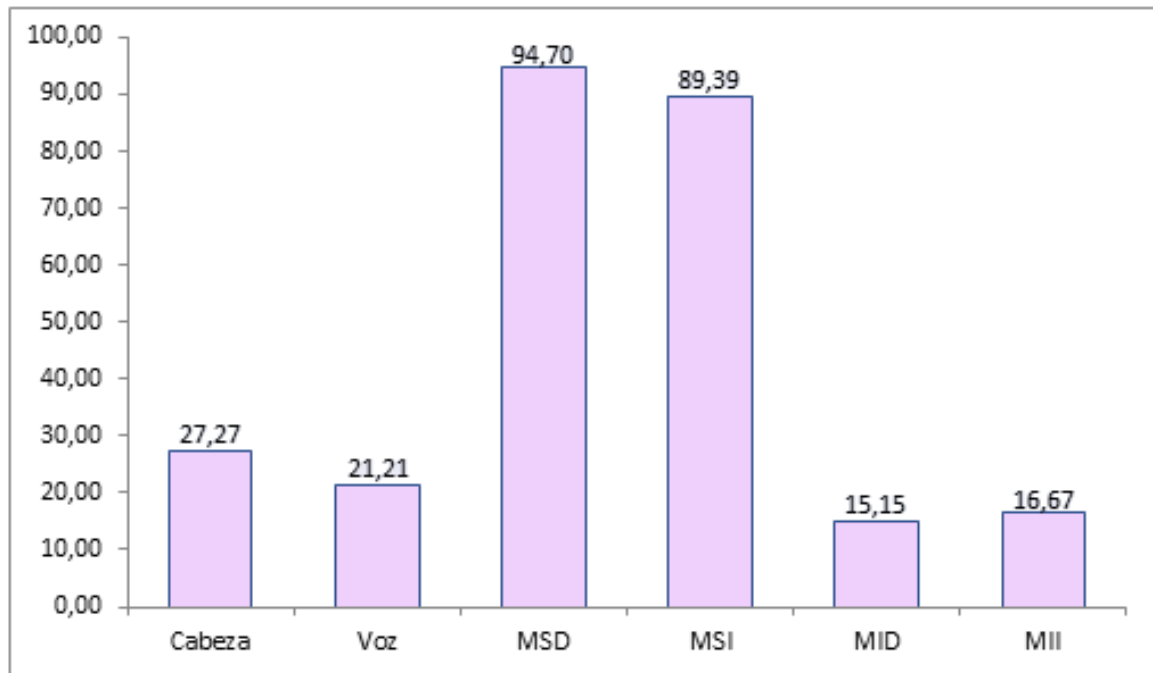


Figura 5. Afectación del temblor según zonas expresado en porcentaje

Se analizó las 30 preguntas de la escala de QUEST separándolas en los 5 dominios correspondientes, comunicación (preguntas 1-3), trabajo (preguntas 4-9), pasatiempos (preguntas 10-12), aspecto físico (preguntas 13-21) y psicosocial (preguntas 22-30).

Tabla 12. Estadístico descriptivo del puntaje del QUEST en cada área

Variable	Mediana	Media \pm s	RIQ	CA	CC	C _v	Normalidad
Comunicación	0	2,20 \pm 3,19	4	1,61	1,87	1,45	No normal
Trabajo	2	3,64 \pm 4,3	6	1,29	1,27	1,18	No normal
Pasatiempos	2	3,45 \pm 3,81	7	0,69	-0,88	1,10	No normal
Aspecto físico	9,5	12,33 \pm 9,81	15	0,62	-0,61	0,79	No normal
Psicosocial	8	11,33 \pm 9,44	15	0,68	-0,7	0,83	No normal
Total QUEST	28	32,95 \pm 26,81	43	0,80	-0,25	0,81	No normal

s=Desviación estándar RQI= Rango intercuartilico; CA= Coeficiente de asimetría; CC Coeficiente de curtosis; C_v= Coeficiente de variación

4.2 ASOCIACION ENTRE VARIABLES

4.2.1 Correlación entre las comorbilidades y las variables de la QoL.

Al tener las variables cuantitativas una distribución no normal, se realizó una correlación no paramétrica mediante el coeficiente de correlación de Spearman, comparando el puntaje del índice de Charlson corregido con la edad del paciente, años de enfermedad y las escalas de QUEST, HADS y CTRS de Bain and Findley.

Tabla 13. Correlación del Índice de Charlson con variables de la QoL

Variable	Índice Charlson Corregido para la edad		Número total de comorbilidades	
	rho	p	rho	p
Edad	0,79	$\leq 0,001$	0,16	0,05
Años de enfermedad	0,05	0,52	0,000	0,99
CTRS de Bain and Findley exploración física	0,10	0,21	-0,08	0,36
CTRS de Bain and Findley AVD	0,22	0,01	0,04	0,61
Escala HADS de ansiedad	0,00	0,98	0,12	0,14
Escala HADS de depresión	0,09	0,30	0,12	0,16
Escala de QUEST	-0,01	0,84	0,002	0,98

rho = Coeficiente de correlación de Spearman; p = valor de p

Se realizó una correlación entre las comorbilidades más frecuentes y la calidad de vida medida por el QUEST, encontrándose valores no significativos.

Tabla 14. Correlación de las comorbilidades más frecuentes con la calidad de vida.

Variable	Calidad de vida valorado con la escala QUEST	
	rho	P
HTA	0,19	0,02
Hipotiroidismo	-0,06	0,45
Gastritis	-0,11	0,19
Diabetes mellitus	0,19	0,02
dislipidemia	-0,28	0,75

rho = Coeficiente de correlación de Spearman; p = valor de p

Igualmente con las la presencia de ansiedad, depresión y sobre la funcionalidad ninguna de las comorbilidades muestra una correlación significativa.

4.2.2. Modelo de regresión lineal simple entre el ámbito emocional y MMSE sobre la QoL y funcionalidad de pacientes con TE.

Se realizó un modelo de regresión lineal para determinar la influencia de la ansiedad, depresión y MMSE (variables independientes) sobre la QoL y funcionalidad (variables dependientes).

Tabla 15. Influencia de la ansiedad y depresión sobre la QoL y funcionalidad de pacientes con TE

Variable	Calidad de vida			Funcionalidad en relación a la exploración física			Funcionalidad en relación a las AVD		
	B	p	R	β_1	p	R	β_1	P	R
Ansiedad	3,84	$\leq 0,001$	0,59	0,54	0,039	0,18	0,54	0,014	0,21
Depresión	4,79	$\leq 0,001$	0,68	1,017	$\leq 0,001$	0,312	0,86	$\leq 0,001$	0,31
MMSE	-3,08	$\leq 0,001$	0,42	-0,23	0,43	0,069	-0,77	0,002	0,27

B = valor de β_1 ; p=valor de p; R = Coeficiente de determinación

Se encontró además que los pacientes con un MMSE normal tienen mejor QoL según la escala de QUEST (media de 25,15 puntos) en comparación con los pacientes con un deterioro cognitivo (media de 49,09 puntos).

4.2.3. Modelo de regresión lineal simple entre comorbilidades y las distintas variables de la QoL.

Se realizó un modelo de regresión lineal simple, donde como variable independiente se usó el puntaje del índice de Charlson corregido y como variables dependientes la QoL (Escala de QUEST), ansiedad y depresión (Escala de HADS) y funcionalidad (CTRS de Bain and Findley).

Tabla 16. Influencia de Índice de Charlson sobre distintas variables de la QoL

Variables dependientes	β_1	t	p≤	R
Escala de QUEST	-6,18	0,39	0,69	0,035
Escala de HADS preguntas de Ansiedad	-0,81	0,71	0,47	0,063
Escala de HADS preguntas de Depresión	-0,23	0,02	0,98	0,002
CTRS de Bain and Findley, exploración físico	0,65	0,90	0,36	0,079
CTRS de Bain and Findley , AVD	0,94	1,56	0,12	0,13

B = valor de β_1 ; t= prueba t; p=valor de p; R = Coeficiente de determinación

4.2.4. Modelo de regresión lineal simple entre las comorbilidades y los 5 dominios de la escala de QUEST.

Posteriormente se realizó un modelo de regresión lineal con cada uno de los dominios de la escala de QUEST con el fin de determinar si las comorbilidades influyen sobre alguno de estos por separado.

Tabla 17. Influencia de Índice de Charlson sobre los dominios de la QoL de la escala de QUEST.

Variables dependientes	β_1	t	p \leq	R
Comunicación	-0,02	0,19	0,90	0,01
Trabajo	-0,24	0,96	0,33	0,085
Pasatiempos	-0,18	0,85	0,38	0,075
Aspecto físico	-0,23	0,41	0,67	0,037
Psicosocial	0,070	0,12	0,89	0,011

B = valor de β_1 ; t= prueba t; p=valor de p; R = Coeficiente de determinación

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es analizar la influencia de las comorbilidades del índice de Charlson corregido para la edad, sobre la calidad de QoL valorado mediante la escala QUEST (específica para TE), ansiedad y depresión (escala de HADS) y funcionalidad (CTRS de Bain and Findley).

Nuestra muestra estuvo conformada por 132 pacientes con TE los cuales cumplieron los criterios de inclusión, la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 67,36 años, se observó un predominio de mujeres (54,5%), además nuestros pacientes tuvieron una duración media de la enfermedad de 13,6 años.

En investigaciones previas realizadas en pacientes con TE los datos demográficos de estas poblaciones son, en algunos casos, comparables a la de nuestra población, encontrándose que la media de edad va de 66,4 años a 75 años; en dos estudios se encontró un predominio en hombres ^(37,38), mientras que en otros en mujeres ^(39,40), estos últimos similares a lo encontrado en nuestra muestra, en todos los trabajos citados no hay diferencia significativa en cuanto al sexo y la presencia de TE; así mismo los años de enfermedad son semejantes en otras poblaciones estudiadas ^(38,41).

Se analizó la frecuencia de la localización del TE en nuestra muestra, encontrándose un predominio de temblor en extremidades superiores y en la cabeza, nuestros resultados son similares a los encontrados en distintas bibliografías ^(2,6,14).

Otros datos analizados fueron la frecuencia de los fármacos utilizados para el manejo del TE, donde el más usado es propanolol seguido de alguna benzodiacepina (alprazolam o clonazepam) y con menor frecuencia el resto de fármacos, en estudios previos se encontró resultados similares ⁽⁴²⁾. Además de los usados para el temblor esencial, nuestros pacientes consumían otros fármacos para las comorbilidades asociadas.

Al realizar el MMSE la puntuación media fue de 25,37 puntos, se observó que el 32,6% de pacientes presentaron un deterioro cognitivo (puntaje ≤ 24); este resultado difiere de estudios previos, donde el puntaje del MMSE fue mayor a la de nuestra población encontrándose valores de 27,5 puntos ⁽⁴³⁾; 27,3 puntos ⁽⁴⁴⁾ y 27,9 ⁽⁴⁵⁾, pero tanto en estas referencias como en nuestro estudio, se demostró que el MMSE se encuentra

relacionado con los años de escolaridad ($\rho=0,64$) y a la edad ($\rho=-0,33$), en nuestro caso no se encontró que los años de enfermedad se correlacione con el estado cognitivo como en otros previamente publicados ^(38,43,44).

Otros trastornos no motores analizados fueron los síntomas psiquiátricos, investigaciones previas reportan que la presencia de estos síntomas es mayor en pacientes con TE que en el grupo control ^(13,46). En nuestro estudio se usó la escala HADS de ansiedad y depresión, donde según los resultados, se demostró que el 15,9% de pacientes con TE presentan depresión y un porcentaje aún mayor ansiedad (30,3%), datos similares con otros artículos donde alrededor del 25% presentan ansiedad y un porcentaje algo menor depresión o ambos ^(28,44).

En cuanto al género se encontró que el 43,1% de mujeres presentan ansiedad vs el 15% de hombres (media de 9,43 y 6,88 respectivamente), en cuanto a la depresión, igualmente se observó un predominio en mujeres del 19,4% vs 11,7% (media de 7,87 y 5,73 respectivamente); resultados mayores a los reportados por **Garín et al.** ⁽⁴⁷⁾ quienes encontraron que el 16,6% de mujeres presentan depresión vs el 6,7% de hombres, en el caso de ansiedad, el 2% de mujeres presentan ansiedad vs el 0,8% de hombres.

La QoL de nuestros pacientes tuvo una media de 32,95 puntos en la escala de QUEST, puntaje mayor al encontrado en el estudio publicado por **Martínez-Martín et al.** ⁽⁹⁾ en donde la media fue de 19,91 puntos; demostrando que nuestros pacientes tienen menor QoL.

Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (40,9%), Hipotiroidismo (27,3%), Gastritis (22,7%), diabetes mellitus (14,4%) y dislipidemia (14,4%), seguido de otras patologías menos frecuentes.

Analizamos el impacto que tienen los síntomas no motores sobre la QoL y la funcionalidad (**tabla 15**), los resultados indican que la ansiedad y la depresión influyen de forma muy significativa sobre la QoL y la funcionalidad ($p \leq 0,001$) (tanto en la exploración física como en las AVD); nuestros resultados son similares a los encontrados en estudios previos donde se demostró que tanto la ansiedad como la depresión tienen relación con la QoL ($p \leq 0,001$) ^(28,47); y sobre la funcionalidad de los pacientes con TE sobre todo en adultos mayores ($p = 0,01$) ⁽⁴⁸⁾.

Al analizar el estado cognitivo observamos que los pacientes con TE con menor estado cognitivo tienen peor QoL comparado con los pacientes con un MMSE normal, se demostró que el MMSE influye de forma muy significativa sobre la QoL ($p \leq 0,001$), en el

caso de la funcionalidad influye sobre las AVD más no sobre el componente físico (**tabla 15**).

Al analizar la correlación de las comorbilidades sobre la edad se encontró una correlación directa y fuerte ($\rho=0,79$); en el caso de las comorbilidades sobre las distintas variables los resultados fueron inesperados; en la QoL, llama la atención encontrar una débil correlación negativa (es decir que a mayor comorbilidad mejor QoL), la cual no fue estadísticamente significativa ($\rho= -0,01$); sobre el ámbito emocional se encontró una correlación positiva la cual igualmente no fue significativa ($\rho= <0,09$); en el caso de la funcionalidad los resultados muestran que las comorbilidades tienen una correlación muy baja con el componente físico ($\rho= 0,22$) y ninguna con las AVD. Estos resultados fueron similares al comparar todas las patologías de los pacientes con TE (incluidas patologías que no constan en el índice de Charlson) con las distintas escalas (**tabla 13**).

Se realizó una correlación entre las patologías más frecuentes con la calidad de vida (**tabla 14**), ámbito emocional y funcionalidad de pacientes con TE, los resultados no demostraron una correlación con ninguna de las comorbilidades. Hay que tener en cuenta que los pacientes con TE tomaban para el temblor propranolol, un antagonista β no selectivo, el cual también puede ser usado para el manejo de la HTA (patología prevalente en nuestra muestra), por lo que al estar tratada la patología el efecto sobre la calidad de vida podría ser menor y estar actuando como variable de confusión para nuestros resultados.

Al realizar distintos modelos de regresión lineal se demostró que las comorbilidades no afectan ninguno de los 5 dominios que evalúa la escala de QUEST (**tabla 17**), ni el puntaje global del QUEST, tampoco se encontró influencia por parte de las comorbilidades sobre la ansiedad, depresión o funcionalidad (**tabla 16**).

Nuestros resultados sugieren que las comorbilidades no se influyen sobre la QoL de pacientes con TE, valorada mediante la escala específica QUEST, ni con la escala de HADS o con el puntaje de la CTRS Bain and Findley. Para encontrar la posible causa de estos resultados se debe analizar cada una de las variables para lo cual se comparara con distintos estudios encontrados.

Es conocido que las comorbilidades influyen sobre la QoL de los pacientes; lo cual es demostrado por **Garín et. al** ⁽⁴⁷⁾ quienes encontraron asociación significativa entre el número de comorbilidades y la QoL en adultos mayores ($p= \leq 0,001$); no hemos

encontrado estudios previos que valoren el impacto de las comorbilidades sobre la QoL en pacientes con TE usando una escala la específica QUEST.

Estudios que valoran la QoL y las comorbilidades obtuvieron resultados distintos a los nuestros; **Fereshtehnejad et. al** ⁽⁴⁹⁾ estudiaron a 157 pacientes con EP, analizaron la QoL relacionada a la severidad de los síntomas motores y no motores, a las comorbilidades y al estado nutricional. Los resultados indican que hay una reducción estadísticamente significativa de la QoL en pacientes con mayor número de comorbilidades, menor estado nutricional y mayor duración de la enfermedad. Además observaron que los pacientes con la EP y mayor comorbilidades tienen peor estado cognitivo.

Existen pocos estudios donde se evalúa el impacto de comorbilidades, usando el índice de Charlson, sobre la QoL en distintas cohortes, los cuales no son concluyentes; **Mei R.Fu et al.** ⁽⁵⁰⁾ estudiaron a pacientes con antecedente CA de mama, analizaron el impacto de las comorbilidades sobre la QoL valorada mediante la escala Short-Form Health Survey 36 (SF-36), demostraron una correlación negativa, débil ($\rho = -0,26$), es decir a menor comorbilidad mejor QoL (representado por un puntaje más alto del SF-36) estos resultados solo se encontraron en el aspecto físico de la QoL, al analizar las comorbilidades por separado no se encontró una correlación con la QoL; **Ragins et al.** ⁽⁵¹⁾ evaluaron a mujeres con incontinencia urinaria, demostraron que las comorbilidades influyen sobre la QoL (analizada con la escala SF-36) de manera significativa sobre el aspecto físico y un límite significativo para el componente mental, al usar una escala específica para incontinencia urinaria (IIQ) no encontraron una relación significativa; **Radner et al.** ⁽⁵²⁾ Estudiaron pacientes con artritis reumatoide, en quienes analizaron el impacto de las comorbilidades sobre la funcionalidad (usando el índice de discapacidad HAQ) y la QoL (medido con el SF-36), demostraron que la funcionalidad se ve afectada por las comorbilidades, pero en el caso de la QoL se ve una asociación con la exploración física, más no con el componente mental pero la correlación fue débil ($\rho = \leq -0,25$).

Se ha cuestionado la utilidad de esta escala para valorar la QoL relacionada a la salud, **Fortin et al.** ⁽⁵³⁾ usaron 3 escalas de valoración de comorbilidades (Índice de Charlson, Cumulative Illness Rating Scale y Functional Comorbidity Index) en 238 pacientes adultos para determinar su eficacia cuando el objetivo es determinar el impacto de comorbilidades sobre la QoL (valorada con el cuestionario SF-36), demostraron que de

las 3 escalas la que menos se correlaciona con la QoL es el índice de Charlson, tanto para el componente físico ($\rho = -0,31$) y para el mental ($\rho = +0,16$) del SF-36.

La dificultad del índice del Charlson para valorar la QoL se ve reflejada en los resultados de los estudios previamente expuestos, por lo que una posible causa de nuestros resultados es el haber usado una escala no recomendada para valorar la asociación de las comorbilidades sobre la QoL ⁽⁵³⁾; hay que recordar que originalmente el índice de Charlson evalúa mortalidad, por lo que muchas de las patologías que presentan nuestros pacientes, al no afectar la mortalidad, no se encuentran en esta escala; además algunos de los estudios previamente expuestos se realizaron en cohortes de pacientes con patologías de base que constan en el índice de Charlson ^(50, 53), lo que pudo influir sobre la correlación existente entre las comorbilidades y el componente físico de la QoL.

Para la otra hipótesis planteada en nuestro estudio, sugiere que las comorbilidades no influyen sobre el estado emocional del individuo, investigaciones previas que evalúan las comorbilidades con el Índice de Charlson y su influencia sobre el ámbito emocional (con la escala de HADS) demostraron resultados contradictorios, en un estudio realizado por **Hoogwegt et al.** ⁽⁵⁴⁾ demostraron que a largo plazo las comorbilidades se relacionan con depresión, pero no encontraron asociación con ansiedad. Lo contrario fue demostrado por **Vardar-Yagli et al.** ⁽⁵⁵⁾ quienes no encontraron una correlación significativa entre comorbilidades y depresión usando estas escalas. Este último similar a nuestros resultados.

Este estudio tiene como limitaciones a notar las siguientes: (1) las comorbilidades fueron seleccionadas 3 meses previos a la encuesta desde una base de datos electrónica por lo que podrían no constar todas las patologías de cada paciente; (2) al usar el índice de Charlson, el cual valora mortalidad, se dificultó la adecuada categorización de las patologías de cada paciente, por lo que parecería que esta escala no es recomendable para valorar el efecto de comorbilidades sobre la QoL; (3) la escala QUEST y la escala de CTRS de Bain and Findley (escalas específica para pacientes con TE), valoran aspectos relacionados específicamente con el temblor, por lo que sería apropiado en futuros estudios emplear otras escalas genéricas de valoración de QoL y funcionalidad.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- No se encontró asociación entre las comorbilidades valoradas con el índice de Charlson y la QoL de pacientes con TE (valorada con la escala específica QUEST) por lo que se niega la hipótesis planteada.
- No se demostró que las comorbilidades valoradas con el índice de Charlson influyan sobre el ámbito emocional ni funcionalidad de pacientes con TE (lo que niega la hipótesis planteada).
- Las comorbilidades más frecuentes en nuestra muestra de pacientes con TE no se correlacionan con alteración de la QoL, esfera emocional y funcionalidad de estos pacientes.
- El índice de Charlson podría no ser apropiado para valorar la influencia de las comorbilidades sobre los distintos aspectos que engloba la QoL de pacientes con TE.
- La ansiedad, depresión y estado cognitivo influyen de manera muy significativa sobre la QoL y funcionalidad de pacientes con TE.
- El estado cognitivo se relaciona inversamente con la QoL valorada con el QUEST (a mayor estado cognitivo mejor QoL).
- Las mujeres con TE presentan mayor ansiedad y depresión en comparación con hombres.

6.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda usar otras escalas de valoración de comorbilidades y compararlas con el índice de Charlson para valorar la influencia de comorbilidades sobre la QoL de pacientes con TE.
- Sería apropiado en futuros estudios correlacionar las comorbilidades con la QoL usando distintas escalas genéricas de valoración de QoL.

TRABAJOS CITADOS

1. Louis ED. Environmental Epidemiology of Essential Tremor. *Neuroepidemiology*. 2008 Oct; 31(3): p. 139-149.
2. De La Cruz E, Otero E. temblor esencial. *Medigraphic*. 2006; vol 11(3): p. 194-204.
3. Kühlenbäumer G, Hopfne F, Deuschl G. Genetics of essential tremor: Meta-analysis and review. *Neurology*. 2014 Mar; 82(11): p. 1000-1007.
4. Hedera P, Cibulčík F, Thomas L. Pharmacotherapy of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013 Dec; 22 (5): p. 43-55.
5. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(3): p. 2-23.
6. Ropper A, Brown R. Principios de neurologia de Adams y Victor. 8va ed. Mexico: McGrawHill; 2007. p. 80-86.
7. Lyons K, Sethi K, Leffler J, Robinson R,. Essential Tremor: A Clinical Review. [Online]. Medscape: Peckham C; c2008-2009 [cited Sep 2015] [Aporx 11 screens]. Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/572015_2.
8. Luis ED, Okun MS. It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Ago; 17(7): p. 516-520.
9. Martinez-Martin P, Jiménez FJ, Carroza E, Alonso-Navarro H, Rubio L, Calleja P, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory value. *J Clin Epidemiol*. 2010 Jul ; 63(7): p. 767-773.

10. Hernandez P, Vela T. Diagnóstico diferencial del temblor. Arch. Med. Camagüey. 2009 jul-ago; 13(4).
11. Ojeda MC, Rodríguez F, Amaya LE. Diagnóstico diferencial del temblor. Medigraphic. 2009 Jul-Sep; 7(3): p. 143-149.
12. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 Oct ; 59(4): p. 406-412.
13. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, Et Al. Non-motor manifestations in essential tremor: Use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. Parkinsonism Relat Disord. 2005 Sep; 11(6): p. 375-380.
14. Gironell A. Estrategias terapeuticas en el temblor esencial. Medicina Clinica. 2007; 129(16): p. 632-637.
15. Louis E, Ottman R, Hauser Wa. How Common is the Most Common Adult Movement Disorder? Estimates of the Prevalence of Essential Tremor Throughout the World. Mov Disord. 1998 Jun; 13(1): p. 5-10.
16. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual B, Barbanoj M. Routine Neurophysiologic Tremor Analysis as a Diagnostic Tool for Essential Tremor: A Prospective Study. J Clin Neurophysiol. 2004 Nov-Dec; 21(6): p. 446-450.
17. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. Postgrad Med J. 2005 Dec; 81(962): p. 756-762.
18. Sahin HA, Terzi M, Uçak S, Yapici O, Basoglu T, et al. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006 Feb; 18(1): p. 64-72.
19. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner C, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): Development and initial validation.

- Parkinsonism Relat Disord. 2005 Sep; 11(6): p. 367-373.
20. Shill H, Adler CH, Beach TG. Pathology in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun; 18(S-1): doi: 10.1016/S1353-8020(11)70042-6.
21. Gonzalez P, Di PJ, Wang K, Fabbro S, Yu Hc, Shaikh T, et al. Evaluating Familial Essential Tremor with Novel Genetic Approaches: Is it a Genotyping or Phenotyping Issue?. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014 Oct; 4(258): doi: 10.7916/D8FB51G3.
22. Gironell A, Kulisevsky J. Temblor esencial [Monografia Online]. Barcelona; 2015 [cited 10-10-2015]. Available from: www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-13111814-S300
23. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 Aug; 56(8): p. 868-873.
24. Bermejo F, Porta J, Díaz J, Martínez P. Más de cien escalas en neurología. 2da ed. España; Series manuales biblioteca aula médica; 2008.
25. Vinaccia S, Quiceno J. Calidad de vida relacionada con la salud y enfermedad crónica: estudios colombianos. Psicología clínica de la salud y neuropsicología. 2012 Ene-Jun; 6(1): p. 123-136.
26. García-Viniegras C, Rodríguez G. Calidad de vida en enfermos crónicos SCIELO- Rev. Haban. cienc méd. 2007 Oct-Nov; 6(4).
27. Chandran V, Pal PK. Quality of life and its determinants in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Jun; 19(1): p. 62-65.
28. Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Depressive Traits in Essential Tremor: Impact on Disability, Quality of Life and Medication Adherence. Eur J Neurol. 2012 Oct; 19(10): p. 1349-1354.

29. Noguera J, Pérez B, Barrientos V, Robles R, Sierra J. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): Validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicología Iberoamericana*. 2013 jul-Dic; 21(2): p. 29-37.
30. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun; 67(6): p. 361-370.
31. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Saliburi C. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Ann Fam Med*. 2012 Mar-Abr; 10(2): p. 134-141.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
33. Carrasco O, González E, Carrera B, Vázquez O, Peschard E, Gutiérrez L, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(2): p. 153-162.
34. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol*. 2013 Mar; 260(3): p. 714-740.
35. Tarsy D, Shih L. Up To Date. [Online]. Treatment and prognosis of essential tremor, Hurtin H; 2014 [cited 14-10-2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-essential-tremor>
36. Lageman SK, Cash TV, Mickens MN. Patient-reported Needs, Non-motor Symptoms, and Quality of Life in Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Jun ; 5(4): doi: 10.7916/D8RF5S4J.

37. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of nonmotor motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul; 75(7): p. 958-961.
38. Louis ED. Factor Analysis of Motor and Nonmotor Signs in Essential Tremor: Are These Signs All Part of the Same Underlying Pathogenic Process? *Neuroepidemiology*. 2009 Apr; 33(1): p. 41-6. doi: 10.1159/000211952.
39. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, NIDICES Study Group. Reported Hearing Impairment in Essential Tremor: A Population-Based Case-Control Study. *Neuroepidemiology*. 2007 Dec; 29(3-4): p. 213-217.
40. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Dec; 53(12): p. 1060–1062.
41. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, et. a. Frontal lobe dysfunction in essential tremor A preliminary study. *J Neurol*. 2001 May; 248(5): p. 399-402.
42. Louis ED. Medication Non-Adherence in Essential Tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Feb; 21(2): p. 138-141. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.001.
43. Kim JS¹, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, et al. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J Clin Neurol*. 2009 Jun; 5(2): p. 81-84.
44. Sinoff G, Badarny S. Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Affective Disorders in Essential Tremor: A Prospective Study. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Jun; 24(4): p. doi: 10.7916/D85B00KN.
45. Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Jun; 8(1): p. 125-129.

46. ED. L. Essential Tremor as a Neuropsychiatric Disorder. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15; 289(1-2): p. 144-148.
47. Garin N, Oyala B, Moneta MV, Miret M, Lobo A, et. al. Impact of Multimorbidity on Disability and Quality of Life in the Spanish Older Population. *PloS One*. 2014 Nov ; 9(11): p. e111498. doi: 10.1371/journal.pone.0111498.
48. Lousi ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, et al. Correlates of Functional Disability in Essential Tremor. *Mov Disord*. 2011 Sep; 16(5): p. 914-920.
49. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Farhadi F, Hadizadeh H, Rahmani A, et. a. Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease. *PloS One*. 2015 Sep 3; 10(9): p. DOI:10.1371/journal.pone.0137081.
50. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver K, et al. Comorbidities and Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Prospective Study. *J Pers Med*. 2015 Jun; 5(3): p. 229-242.
51. Ragins AI, Shan J, Thom DH, Subak LL, Brown JS et al. Effects of urinary incontinence, comorbidity and race on quality of life outcomes in women. *J Urol*. 2008 Feb; 179(2): p. 651-655.
52. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb; 50(2): p. 381-388.
53. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Nov 23; 3(74): p. doi:10.1186/1477-7525-3-74.
54. Hoogwegt MT, Kupper N, Jordaens L, Pedersen SS, Theuns DA. Comorbidity burden is associated with poor psychological well-being and physical health

status in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2013 Oct; 15(10): p. 1468-1474.

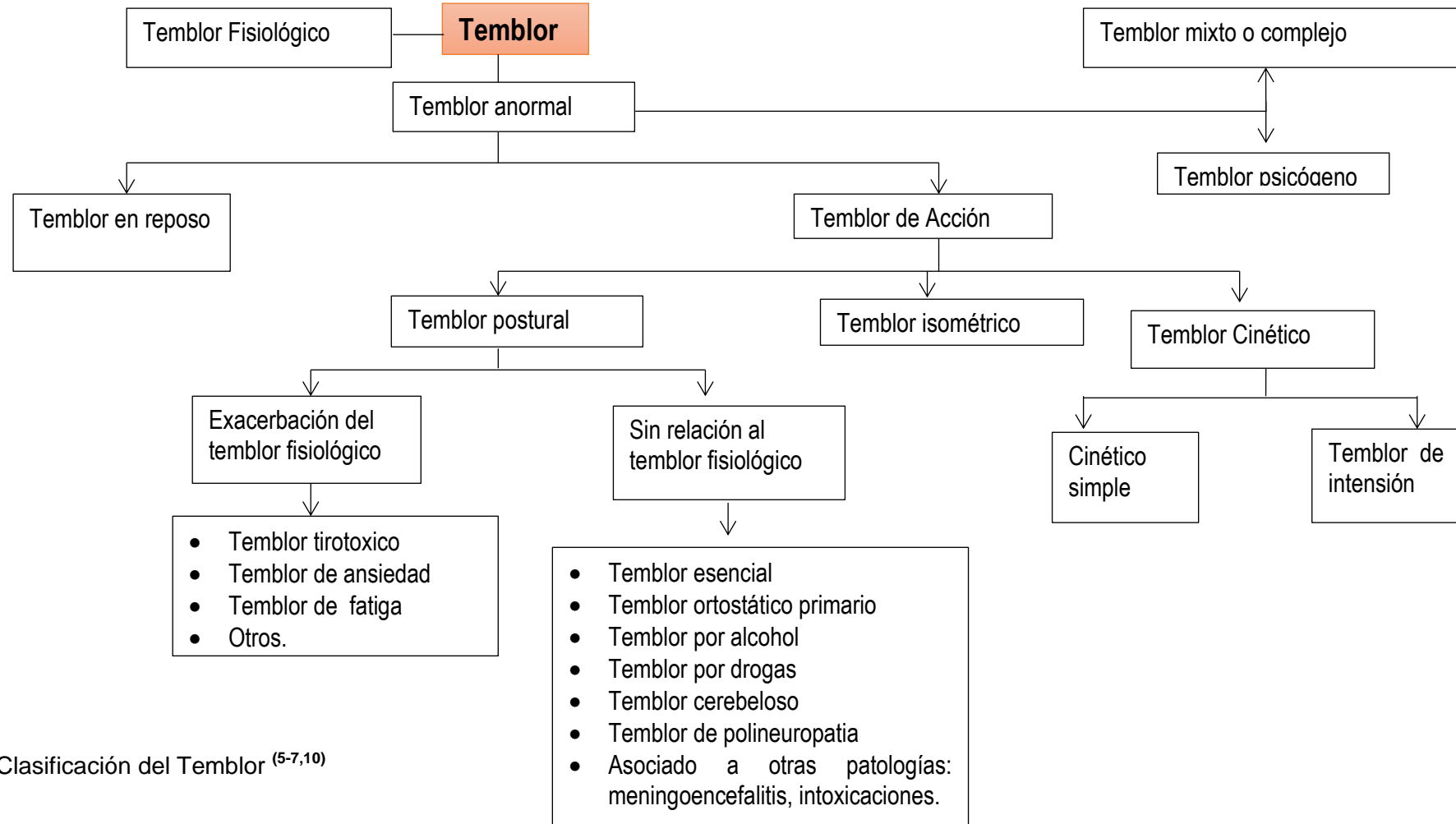
55. Vardar-Yagli N, Sener G, Saglam M, Calik-Kutukcu E, Arian H, et al. Associations among physical activity, comorbidity, functional capacity, peripheral muscle strength and depression in breast cancer survivors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(5): p. 585-589.

TRABAJOS NO CITADOS

56. Universidad de Piura. Guía para la elaboración de citas y referencias bibliográficas, según el estilo Vancouver. Biblioteca Central. Área de Procesos Técnicos Perú. 2011.
57. Pita Fernandez S, Pértega Díaz S. estadística descriptiva de los datos. Atención Primaria en la Red Fistera 2001.
58. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. La distribución normal Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2001; 8: 268-274.
59. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Representación gráfica en el Análisis de Datos Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Actualización 02/04/2001.
60. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2000; 7: 91-94. Actualización 20/08/2001.
61. Autores: Pértegas Díaz, S, Pita Fernández, S. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2001; 2002; 9: 209-211. Actualización 18/11/2002
61. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Técnicas de regresión: Regresión Lineal Simple Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2000; 7: 91-94. Actualización 20/08/2001.

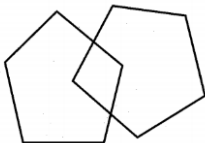
ANEXOS

Anexo 1. Clasificación del temblor



Clasificación del Temblor ^(5-7,10)

ANEXO 2. Mini Mental Status Examination de Folstein

Orientación	
En qué año estamos	1
En qué estación estamos	1
En qué fecha estamos	1
En qué día estamos	1
En qué mes estamos	1
Donde estamos	1
Provincia	1
Nación	1
Ciudad	1
Hospital	1
Fijación	
Nombre tres objetos con intervalo de 1 segundo, después pregunte al paciente los tres, un punto por cada objeto mencionado	3
Atención y calculo	
Series de siete y anote un punto por cada respuesta, hasta 5 repeticiones	5
Deletree "mundo" al revés	
Memoria	
Recuerda los 3 objetos	3
Lenguaje y Construcción	
Marque la hora en el reloj	2
Repita: NI si ni No ni peros	1
Sigue la orden: coja el papel con su mano derecha, dóblelo en la mitad, déjelo en el piso	3
Lee y obedece los siguiente: "Cierre los ojos" escrito en letras grandes	1
Escriba una oración: debe tener sujeto y predicado	1
Dibuje la figura:	1
	
Total	30

Extruido del libro más de cien escalas en neurología, 2008 ⁽²⁴⁾.

ANEXO 3. Genes relacionados al TE

ETM1	13q13, alteración del alelo GLY en el receptor de dopamina (DRD3) y alelo rs6280, se encuentra asociado a familias irlandesas, francesas y en EEUU. Es el mayor factor de riesgo de desarrollo de TE.
ETM2	2q24, alelo Ala256Gly variante HS1BP3, 2p22-p25. Asociado a familias americanas.
ETM3	6p23. Asociado a familias americanas, pero con baja penetrancia.
FUS	Se encuentra rara vez en pacientes con TE. Asociado a familias canadienses.
GWAS	LINGO1: polimorfismo de un simple nucleótido (SNP) rs9652490 (OR 1.09, 95% IC 1.02-1.17). No causa formas mendelianas de TE.
	SLCIA2: asociado el nucleótido rs3794087, su actuación como factor de riesgo de TE es poco estudiada aun.
Genes asociados a TE ^(3,4,7,21)	

ANEXO 4. Criterios diagnósticos de TE modificados por Elble RJ

TE definitivo	TE probable
<ul style="list-style-type: none">-Temblor postural de moderada amplitud presente en al menos un brazo.-Temblor de moderada intensidad presente en al menos un brazo durante al menos cuatro tareas como: verter agua, tomar un vaso de agua, dedo nariz, dibujar una espiral etc.-El temblor interfiere en al menos una actividad de la vida diaria.-Medicación, hipotiroidismo, alcohol, otros trastornos neurológicos u otros trastornos no son la causa del temblor.	<ul style="list-style-type: none">-Temblor de moderada intensidad en al menos un brazo durante al menos cuatro actividades, o está presente temblor de cabeza.-Medicación, hipotiroidismo, alcohol, otros trastornos neurológicos u otros trastornos no son la causa del temblor.

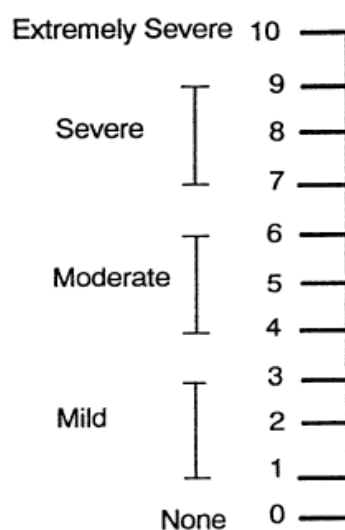
Criterios diagnósticos de temblor esencial ^(11,17)

Anexo 5. Criterios de clasificación de la TRIG de TE

TE Definido o Clásico	TE probable	TE posible
<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temblor postural o cinético, generalmente bilateral que afecta las manos o antebrazos el cual es visible y persistente, puede ser asimétrico, puede o no causar incapacidad. • Duración más de 5 años. <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otra anormalidad neurológica • presencia de una causa conocida. • Exposición a fármacos tremorígenos. • Presencia de trauma directo o indirecto en el sistema nervioso en los últimos 3 meses. • Historia clínica de temblor psicógeno • Evidencia de deterioro progresivo o escalonado 	<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Similares al TE definitivo. • Duración mayor a 3 años. • Temblor aislado o adicional de la cabeza que está ausente en posiciones anormales. <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Similares al TE definido • Temblor ortostático primario • Temblor de voz aislado • Temblor aislado posicional, de escritura • Temblor aislado de lengua o mentón • Temblor aislado de piernas 	<p>Tipo I</p> <p>Cumple criterios para TE definido o probable pero presenta otras alteraciones neurológicas reconocidas como EP, distonía, mioclonias etc.</p> <p>Cumple criterios para TE definido o probable pero presenta otras alteraciones neurológicas no reconocidas como signos extra piramidales, hipotonía, etc.</p> <p>Tipo II</p> <p>Monosintomático o temblor aislado con relación incierta con TE, en este grupo se incluyen temblor ocupacional, temblor al escribir, temblor ortostático primario, etc.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <p>similares a TE probable y definido</p>

Criterios de clasificación de TRIG de TE ^(5,7).

Anexo 6. Clinical Tremor Rating Scale (CTRS) de Bain and Findley



1	Cut food with a knife and fork.	1	2	3	4
2	Use a spoon to drink soup.	1	2	3	4
3	Hold a cup of tea.	1	2	3	4
4	Pour milk from a bottle or carton.	1	2	3	4
5	Wash and dry dishes.	1	2	3	4
6	Brush your teeth.	1	2	3	4
7	Use a handkerchief to blow your nose.	1	2	3	4
8	Use a bath.	1	2	3	4
9	Use the lavatory.	1	2	3	4
10	Wash your face and hands.	1	2	3	4
11	Tie up your shoelaces.	1	2	3	4
12	Do up buttons.	1	2	3	4
13	Do up a zip.	1	2	3	4
14	Write a letter.	1	2	3	4
15	Put a letter in an envelope.	1	2	3	4
16	Hold and read a newspaper.	1	2	3	4
17	Dial a telephone.	1	2	3	4
18	Make yourself understood on the telephone.	1	2	3	4
19	Watch television.	1	2	3	4
20	Pick up your change in a shop.	1	2	3	4
21	Insert an electric plug into a socket.	1	2	3	4
22	Unlock your front door with the key.	1	2	3	4
23	Walk up and down stairs.	1	2	3	4
24	Get up out of an armchair.	1	2	3	4
25	Carry a full shopping bag.	1	2	3	4

KEY:

- 1 Able to do the activity without difficulty.
- 2 Able to do the activity with a little effort.
- 3 Able to do the activity with a lot of effort.
- 4 Cannot do the activity by yourself.

Assessing tremor severity ⁽²³⁾.

Anexo 7. Escala de Valoración de Calidad de Vida en TE (QUEST)

Nombre del paciente: _____ N° _____ ID _____ Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Fecha de nacimiento ____/____/____ Fecha ____/____/____		
Estado de salud ¿Cómo calificaría usted su estado general de salud? Marque con un círculo (de 0= muy malo, a 100= excelente, perfecto): 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100		
Calidad de vida global Globalmente, ¿Cómo calificaría usted su calidad de vida? Marque con un círculo (de 0= muy mala, a 100=excelente, perfecta): 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100		
Información general		
¿En este último mes, el temblor ha afectado su vida sexual?	SI	NO
¿En este último mes, ha tenido usted efectos secundarios por la medicación para su temblor?	SI	NO
¿En este último mes, ha estado satisfecho con el control del temblor por su tratamiento?	SI	NO
¿Cuál es la situación que mejor define su estado laboral? <input type="checkbox"/> Nunca he trabajado <input type="checkbox"/> Jubilado por el temblor <input type="checkbox"/> No trabajo ni estoy jubilado <input type="checkbox"/> Trabajo a tiempo completo <input type="checkbox"/> Trabajo a media jornada		
AUTOVALORACIÓN DEL TEMBLOR Operativamente, en este cuestionario, el temblor se define como sacudidas o vibración incontrolables de una parte del cuerpo En un día normal, ¿cuántas horas al día tiene temblor en alguna parte del cuerpo? Marque con un círculo 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24		

Marque con una " X " la casilla correspondiente para clasificar la gravedad de su temblor

Nunca - nunca tiemblo

Suave - temblor que no causa dificultad en las tareas cotidianas

Moderado - el temblor causa dificultad para hacer algunas tareas cotidianas

Intenso - el temblor causa dificultad para hacer la mayoría o todas las tareas cotidianas

Grave - el temblor impide realizar algunas tareas cotidianas

	Nunca	Suave	Moderado	Intenso	Grave
Cabeza					
Voz					
Brazo/mano derecho					
Brazo/mano izquierdo					
Pierna/ pie derecho					
Pierna/pie izquierdo					

Para cada frase, por favor, señale la letra que corresponde con su respuesta

N = Nunca/ No

R = Raramente

A = A Veces

F = Frecuentemente

S = Siempre/ Sí

NA = No Aplicable

1. El temblor interfiere con la comunicación con los demás	N	R	A	F	S
2. El temblor interfiere para mantener una conversación	N	R	A	F	S
3. Es difícil, para otros, entenderme cuando hablo por al temblor	N	R	A	F	S
4. El temblor interfiere con mi trabajo	N	R	A	F	S
5. Tuve que cambiar de trabajo por el temblor	N	R	A	F	S
6. Tuve que jubilarme por el temblor	N	R	A	F	S
7. Estoy trabajando a media jornada por el temblor	N	R	A	F	S
8. Tengo que usar adaptaciones o ayudas especiales para continuar mi trabajo	N	R	A	F	S
9. El temblor me ha causado problemas económicos	N	R	A	F	S

10. He perdido interés en mis aficiones por el temblor	N	R	A	F	S
11. Tuve que dejar algunas de mis aficiones por el temblor.	N	R	A	F	S
12. Tuve que cambiar o desarrollar nuevas aficiones por el temblor	N	R	A	F	S
13. El temblor interfiere en mi escritura	N	R	A	F	S
14. El temblor altera mi capacidad para usar un ordenador	N	R	A	F	S
15. El temblor altera mi capacidad para usar el teléfono (por ejemplo marcar o coger el teléfono)	N	R	A	F	S
16. El temblor interfiere con mi capacidad para hacer pequeñas reparaciones (por ejemplo cambiar bombillas, fontanería o reparar cosas rotas)	N	R	A	F	S
17. El temblor interfiere mi capacidad para vestirme (por ejemplo abrocharme los botones, subir la cremallera, atar los zapatos)	N	R	A	F	S
18. El temblor interfiere el lavarme los dientes o usar seda dental	N	R	A	F	S
19. El temblor interfiere cuando como	N	R	A	F	S
20. El temblor interfiere cuando bebo	N	R	A	F	S
21. El temblor me interfiere en la lectura o cuando sostengo algo para Leer	N	R	A	F	S
22. El temblor interfiere en mis relaciones con los demás (por ejemplo con mi familia y compañeros)	N	R	A	F	S
23. El temblor me hace tener pensamientos negativos sobre mi persona	N	R	A	F	S
24. Me avergüenza mi temblor	N	R	A	F	S
25. Estoy deprimido por mi temblor	N	R	A	F	S
26. Me siento aislado o solo por mi temblor	N	R	A	F	S
27. Me preocupa mi futuro debido al temblor	N	R	A	F	S
28. Estoy nervioso o ansioso	N	R	A	F	S
29. Debido a mi temblor, tomo más alcohol del que me gustaría	N	R	A	F	S
30. Debido a mi temblor tengo dificultad para concentrarme	N	R	A	F	S

Instrumentos y escalas de valoración ⁽¹⁹⁾

ANEXO 8. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

1. Me siento tenso o nervioso			
(3) Casi todo el día	(2) Gran parte del día	(1) De vez en cuando	(0) Nunca
2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre			
(0) Igual que antes	(1) No tanto como antes	(2) Solamente poco	(3) Ya no disfruto con nada
3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder			
(3) Si muy intenso	(2) Sí, pero no muy intenso	(1) Sí, pero no me preocupa	(0) No siento nada de eso
4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas			
(0) Igual que siempre	(1) Algo menos	(2) Mucho menos	(3) En absoluto
5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones			
(3) Casi todo el día	(2) Gran parte del día	(1) De vez en cuando	(0) Nunca
6. Me siento alegre			
(3) Nunca	(2) Muy pocas veces	(1) En algunas ocasiones	(0) Gran parte del día
7. Soy capaz de permanecer sentado/a, tranquilo/a y relajado/a			
Siempre	(1) A menudo	(2) A veces	(3) Nunca
8. Me siento lento/a y torpe			
(3) Gran parte del día	(2) A menudo	(1) A veces	(0) Nunca
9. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueo” en el estomago			
(0) Nunca	(1) Solo en algunas ocasiones	(2) A menudo	(3) Muy a menudo
10. He perdido el interés por mi aspecto personal			
(3) Completamente	(2) No me cuido como debería hacerlo	(1) Es posible que no me cuide como debería	(0) Me cuido como siempre lo he hecho
11. Me siento inquieto/a como si no pudiera para de moverme			

(3) Realmente mucho (2) Bastante (1) No mucho (0) En absoluto

12. Espero las cosas con ilusión

(0) Como siempre (1) Algo menos que antes (2) Mucho menos que antes (3) En absoluto

13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

(3) Muy a menudo (2) Con cierta frecuencia (1) Raramente (0) Nunca

14. Soy capaz de disfrutar de un buen libro o un buen programa de radio o televisión

(0) A menudo (1) Algunas veces (2) Pocas veces (3) Casi nunca

The Hospital Anxiety and Depression Scale ⁽³⁰⁾.

ANEXO 9. Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>bypass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1

Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83⁽³²⁾.

ANEXO 10. Tratamiento farmacológico de primera línea del TE

Fármaco	Primera Línea	
	Propanolol	Primidona
Mecanismo de Acción	Es un antagonista no selectivo de los receptores β adrenérgicos, el mecanismo de acción en TE posiblemente se da por bloqueo de receptores en el huso muscular, e inhibir el temblor causado por catecolaminas. Es muy lipofílico por lo que pasa adecuadamente la barrera hematoencefalica, a pesar de esto su efecto a nivel central no es claro.	Anticonvulsivante, el efecto anti tremorígenos no es bien conocido. No interacciona directamente con los receptores GABA-a o canales de Cl El efecto antitremorigeno no es claro, se cree que se debe a la reducción de alta frecuencia repetitiva neuronal y la alteración de los canales de Na-Ca
Farmacocinética Farmacodinamia	<ul style="list-style-type: none"> • Buena absorción vía oral, mejora con alimentos. • Metabolismo de primer paso hepático por lo que solo $\frac{1}{4}$ llega a la circulación. • Metabolismo por aromatización, hidroxilación y glucoronización directa, intervienen las enzimas CYP2 D6, CYP1 A2 y CYP2 C19. • Buena unión a proteínas plasmáticas • Pico de concentración plasmática en 1- 4 horas • Vida media 3 - 6 horas • Eliminación de los metabolitos por vía renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absorción oral del 80% • Se metaboliza por el complejo citocromo a fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA). • Alcanza niveles plasmáticos altos en 2-3 horas • Vida media de 10-12 horas • Poca unión a proteínas
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Inicial 20-40 mg BID • Adulto mayor: 10 mg BID • Mantenimiento: 60-320 mg/día • Dosis máxima 800 mg/día • Dosis promedio 185,2mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial 25-50mg/día en la noche • Aumento gradual de 25mg cada 3-4 días • Dosis de mantenimiento: 250-750mg/día • Dosis máxima 1000mg/día (en epilepsia máximo hasta 2000mg/día), puede ser administrado BID

		<ul style="list-style-type: none"> • Adulto mayor: 25mg/día • Ajustar dosis en insuficiencia renal • Reducción gradual de dosis sobre todo si se dio por más de 6 meses
Eficacia	<p>Eficaz en el 50-70% de pacientes, con una disminución del 50% del temblor, la fórmula de acción prolongada es igual de eficaz que la convencional. La respuesta en temblor de cabeza es menor, es también eficaz en temblor fisiológico exacerbado.</p> <p>Tiene buena respuesta a corto plazo pero no durante el tratamiento crónico.</p>	<p>Eficacia del 50-75%, se logra efectos terapéuticos con niveles plasmáticos menores de 5ug/dl, aunque no hay estudios que correlacionen la dosis con la eficacia en control de TE.</p> <p>Se puede usar en pacientes que no toleren los β bloqueantes. Usado en el 28% de pacientes.</p>
Efectos Adversos	<p>Se presentan en el 12-66% de pacientes</p> <p>Hipotensión, bradicardia, fatiga, disfunción eréctil, somnolencia, aturdimiento disnea en el 60% de pacientes, cefalea, suspende los síntomas de hipoglucemia en diabéticos, la suspensión brusca causa angina y en algunos casos IAM. A largo plazo hay más efectos adversos</p> <p>Categoría C en embarazo</p>	<p>Presentes en 22-75% de pacientes</p> <p>Confusión, ataxia, náusea, síntomas gripales, sedación, somnolencia, mareo, fatiga, vértigo, depresión con riesgo aumentado de suicidio. Los efectos adversos del tratamiento crónico son raros. Si se da en el tercer trimestre hay riesgo de dependencia física fetal, malformaciones fetales.</p> <p>Categoría D en embarazo</p>
Contraindicaciones	Shock cardiogénico, EPOC, ICC inestable, bradicardia sinusal, bloqueo AV de primer grado, Diabetes Mellitus, asma o hipersensibilidad al fármaco	Hipersensibilidad a los metabolitos, porfiria, supresión medular con Agranulocitosis, enfermedad pulmonar
Interacciones	Bloqueadores de canales de calcio	Ácido δ aminolebulinico

Fármacos de primera línea para el manejo del TE (4,6,7,14,34,35)

ANEXO 11. Tratamiento farmacológico de segunda línea para TE

Fármaco	Segunda Línea			
	Benzodiacepinas	Gabapentina	Pregabalina	Topiramato
Mecanismo de Acción	Se une a receptores GABA _A , aumenta el flujo de iones cloro lo que hiperpolariza la membrana inhibiendo el potencial de acción, lo que causa el efecto ansiolítico, anticonvulsivante, sedante, muscular relajante y antitremorigeno.	Es un análogo estructural del GABA, pero no se une directamente a sus receptores, se cree que se une mediante subunidades a canales de calcio generando un efecto anticonvulsivante, analgésico y antitremorigeno	Derivado estructural del GABA, no se une directamente a los receptores, se une a la subunidad alfa2-delta sensibles al voltaje.	Bloquea los canales de Na dependientes de voltaje, aumenta la actividad del GABA en los receptores GABA _A , antagonista el AMPA en los receptores de glutamato y la inhibición de anhidrasa carbónica sobre todo la isoenzima II y IV. Esto le da un efecto anticonvulsivante, pero aun no es claro el efecto anti tremorígenos.
Farmacocinética Farmacodinamia	Se absorben rápido por vía oral, se metabolizan por el CYP3A4 y se eliminan por vía renal	Se absorbe por vía oral mediante transportadores de aminoácidos-L, al aumentar su dosis su biodisponibilidad disminuye, al ser lipofílico pasa fácilmente la barrera hematoencefalica, no se une a proteínas, no se metaboliza y es eliminado integró por vía renal. Tiene una vida media de 5-7 horas.	Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 90%, es transportado por el transportador de aminoácidos-L, se metaboliza poco por N-metilación, el resto se elimina intacto por vía renal, tiene una vida media de 6-7 horas.	Se absorbe bien por vía oral, tiene una vida media de 20 horas, se une en el 15-40% a proteínas del plasma, se metaboliza parcialmente por vía hepática por lo que 3/4 se elimina por vía renal sin cambios.
	<div> <div><u>Alprazolam</u></div> <div>Alcanza el pico de concentración plasmática en una hora, tiene una vida media de 11 horas.</div> </div>	<div> <div><u>Clonazepam</u></div> <div>El pico de concentración máxima varía entre 1-4 horas, y la vida media entre 30-60 horas.</div> </div>		

Dosis	<u>Dosis inicial:</u> 0,125-0,25 mg QD <u>Dosis usual:</u> 0.125-3 mg/día dividido en 3 dosis	<u>Dosis inicial:</u> 0,5-0,25mg QD <u>Dosis usual:</u> 0,5-6 mg/día dividido en 2 dosis	<u>Dosis inicial:</u> 100-300 mg TID <u>Dosis usual:</u> 1200-3600 mg en 3 dosis. Requiere corrección de dosis en insuficiencia renal	<u>Dosis inicial:</u> 25-50 mg BID <u>Dosis usual:</u> 150-600 mg dividido en dos dosis Requiere corrección de dosis en insuficiencia renal	<u>Dosis inicial:</u> 25 mg QD o BID <u>Aumento de dosis:</u> 25-50 mg/día <u>Dosis mantenimiento:</u> 150-300 mg dividido en dos dosis <u>Dosis máxima:</u> 400 mg/día
Eficacia	Debe ser usado con precaución y por tiempo corto, el 50-75% de pacientes responden con una disminución del 30-50% del temblor.	En el 30% de pacientes se ve una disminución del 30-40% del temblor. Se usa en pacientes que no toleran los efectos adversos de propanolol y Primidona.	En el 30-50% de pacientes se ve una disminución moderada del temblor	En el 30-40% de pacientes se reduce el temblor en un 20-37%	
Efectos Adversos	Tolerancia, dependencia, abuso, sedación, deterioro cognitivo, caídas, fatiga	Somnolencia, ataxia, náusea, mareo, ganancia de peso, aumenta el riesgo de depresión y de suicidio. Se debe retirar despacio o genera ansiedad e insomnio. -Categoría C en el embarazo	Parestesias, dificultad de concentración, náusea, somnolencia, fatiga, malestar, dispepsia, disminución del apetito, confusión. -categoría D en el embarazo		

Fármacos de segunda línea para el manejo del TE ^(4,6,14,34).

ABREVIATURAS

AVD	Actividades de la vida diaria
CA	Coeficiente de asimetría
CC	Coeficiente de curtosis
CTRS	Clinical Tremor Rating Scale
C_v	Coeficiente de variación
EMA	European Medicines Agency
EMG	Electromiografía
EP	Enfermedad de Parkinson
ETM	Essential Tremor Monogenetic loci.
FDA	Food and Drug Administration
FUS	Mutation in the fused of sarcoma gen.
GWAS	Genome Wide association studies.
HADS	The Hospital Anxiety and Depression Scale.
HCAM	Hospital Carlos Andrade Marín.
HCE	Historia clínica electrónica
IC	Intervalo de confianza
MMSE	Minimental State. Examination
OR	Odds Ratio
QUEST	Quality of life in essential tremor scale.
RIQ	Rango intercuartilico.
Rho	Coeficiente de correlación de Spearman
RR	Riesgo Relativo
SF-36	Short-Form Health Survey 36.
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
TE	Temblor esencial.
TRIG	Tremor Investigation Group.
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
QoL	Calidad de vida